

Eva-Maria Schneider

**ZUR REAKTIVITÄT DES
KREISLAUFS UNTER KETANSERIN,
EINEM NEUEN SEROTONIN-ANTAGONISTEN**

IDEA

Wissenschaftliche Editionen

*Duss. München
1984*



Eva-Maria Schneider

ZUR REAKTIVITÄT DES KREISLAUFS UNTER KETANSERIN, EINEM NEUEN SEROTONIN-ANTAGONISTEN

IDEA

Wissenschaftliche Editionen

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek
Schneider, Eva-Maria

Zur Reaktivität des Kreislaufs unter Ketanserin, einem neuen
Serotonin-Antagonisten / Eva-Maria Schneider

Puchheim: IDEA-Verlag 1984
(Wissenschaftliche Editionen)
ISBN 3-88793-061-4

ISBN 3-88793-061-4

© 1984 IDEA-Verlag GmbH, Puchheim

Alle Rechte vorbehalten

Herstellung: copy shop, dissertationsversand darmstadt

Printed in Germany

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Forth

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. Wolfgang Felix

vorgelegt über

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
(kommissarischer Leiter: Prof. Dr. W. Leidl)

ZUR REAKTIVITÄT DES KREISLAUFS UNTER KETANSERIN,
EINEM NEUEN SEROTONIN-ANTAGONISTEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Eva Maria Schneider
aus München

München 1984

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl
Referent: Prof. Dr. A. Petter
Korreferent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. H. Petry

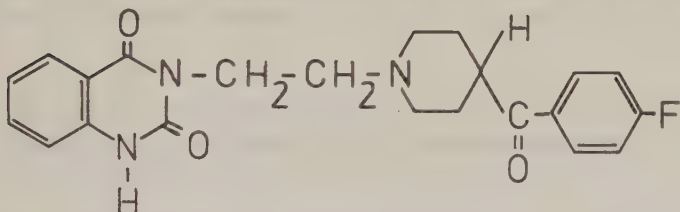
Tag der Promotion: 24. Februar 1984

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
SCHRIFTTUM	7
METHODIK	16
ERGEBNISSE	27
1. Chemoreceptoren	27
2. Arterielle Baroreceptoren	30
3. Volumen- und Baroreceptoren im Niederdrucksystem	40
DISKUSSION	55
ZUSAMMENFASSUNG	79
SUMMARY	80
LITERATURVERZEICHNIS	81

EINLEITUNG

Ketanserin, ein neues Quinazolin-Derivat, wurde als Serotonin-Antagonist entwickelt. Diese Substanz hat weder chemische noch physikalische Ähnlichkeiten mit anderen Serotoninantagonisten.



Ketanserin

Das Besondere an dieser Substanz ist, daß sie im Gegensatz zu anderen Serotonin-Antagonisten ausschließlich die serotonininduzierte Kontraktion der arteriellen und venösen Blutgefäße und der Bronchien hemmt. Serotoninrezeptoren an den glatten Muskelzellen des Gastrointestinaltrakts werden nicht beeinflusst. Zusätzlich hemmt Ketanserin die durch Serotonin provozierte Plättchenaggregation (1, 2, 3, 4).

Peroutka und Snyder (5) schlugen vor, die Serotoninrezeptoren analog zu den Histaminrezeptoren wie folgt zu klassifizieren:

1. S1-Rezeptoren am Magen-Darm-Trakt, die von Ketanserin nicht beeinflusst werden.
2. S2-Rezeptoren, die an den glatten Muskelzellen der Gefäße und der Bronchien und auf den Thrombocyten vorkommen.

Alle bisher bekannten Serotonin-Antagonisten wie LSD, Methyserid und Cyproheptadin besetzen sowohl S1- als auch S2-Rezeptoren. Ketanserin hingegen blockiert ausschließlich S2-Rezeptoren. Weiterhin fehlt dieser Substanz jede intrinsische Aktivität (1). Auch hier unterscheidet es sich von den bisher bekannten Serotoninblockern.

Obwohl Ketanserin auch $\alpha 1$ - und H1-Rezeptoren zu hemmen vermag, bezeichnen einige Autoren wie z.B. van Nueten (1) Ketanserin als einen spezifischen S2-Blocker. Eine spezifische Rezeptorenwirkung liegt nur dann vor, wenn ein Pharmakon eine Rezeptorenart bereits in Dosen bzw. Konzentrationen besetzt, in denen es andere Rezeptoren noch nicht beeinflusst. Ketanserin erfüllt diese Bedingung, denn es blockiert $\alpha 1$ - und H1-Rezeptoren erst in einer 30fach höheren Dosis, als sie für die Serotoninblockade nötig ist (1, 6, 7).

Dagegen wirkt Ketanserin auch in hohen Dosen weder auf $\alpha 2$ -, β - noch auf ACh-, Nikotin-, Angiotensin II- oder Bradykinin-Rezeptoren (4, 8).

Diese Befunde lassen vermuten, daß Ketanserin physiologische und pathophysiologische Gefäßreaktionen, die durch die Freisetzung von Serotonin ausgelöst werden, hemmt. Dies wurde durch folgende Studien von Hoerig et al. (9) und Jagenau (10) an Fingervenen beim Menschen bestätigt:

Serotonin kann bedrohliche periphere Gefäßspasmen hervorrufen. Wird jedoch zuvor Ketanserin verabreicht, vermag Serotonin diese Wirkung nicht mehr zu entfalten.

Während der klinischen Prüfung von Ketanserin wurde beobachtet, daß diese Substanz eine schmerzstillende Eigenschaft besitzt, obwohl durch klassische pharmakologische Tests eine analgetische Wirkung nicht nachgewiesen werden konnte. Möglicherweise ist dies dadurch zu erklären, daß Serotonin Schmerz auslöst oder den Entzündungsschmerz verstärkt und Ketanserin diese Wirkung hemmt (11).

Bestärkt durch diese Untersuchungsergebnisse, verabreichte man Ketanserin bei thrombotischen Erkrankungen wie akuten Hämorrhoiden, akuter peripheren Thrombophlebitis und anderen Thrombosen. Die Autoren berichten, daß in allen Fällen Schmerz und Druck nachließen, bei einigen Patienten soll bereits nach einer einmaligen Gabe Heilung eingetreten sein. Vermutlich hemmt Ketanserin den Gefäßspasmus, den das aus dem Thrombus freigesetzte Serotonin verursacht. Ketanserin scheint die Organisation und Auflösung des Thrombus selbst nicht zu beeinflussen (12, 13, 14, 15).

Ketanserin wurde auch bei Gefäßkrankheiten untersucht, für die ein Gefäßspasmus als Ursache vermutet wird: periphere und cerebrale Ischämie und Raynaudsche Krankheit. In all diesen Fällen gelang es, den Spasmus zu lösen (16, 17, 18, 19, 20).

Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, daß Läsionen der Magenwand, die durch Histamin, Serotonin wie auch durch Stress gesetzt werden, durch Ketanserin reduziert oder durch vorherige Gabe verhindert werden können (4, 21, 22, 23, 24).

De Cree (25) beschreibt einen weiteren Einfluß auf den Magen: Ketanserin senkt den pH-Wert des Magensaftes, die Magensäuresekretion wird beträchtlich reduziert.

Der Wirkungsmechanismus dieser Effekte erscheint unerklärlich, da in den vorklinischen Untersuchungen an isolierten Magen-Darm-Präparaten eine Hemmung auf die S1-Rezeptoren des Gastrointestinaltrakts durch Ketanserin ausgeschlossen worden ist. Bei diesen Untersuchungen wurde aber nur die serotonerge Kontraktilität einzelner Magen-Darm-Abschnitte geprüft. Die Anwesenheit von S2-Rezeptoren, welche die Magensekretion oder die Gefäße beeinflussen, wurde damit nicht angezweifelt. Van Reempt (26) zeigte in seinen Studien, daß Ketanserin indirekt über die mesenterialen Blutgefäße einen Einfluß auf den Verdauungstrakt ausübt, indem es Durchblutungsstörungen, die durch Serotonin erzeugt worden sind, behebt. Unterstützend wirkt der H1-Antagonismus. Eine serotoninunabhängige Eigenwirkung des Ketanserins am Magen und Darm wäre ebenfalls denkbar.

So wurde Ketanserin bei gastrointestinalen Erkrankungen, speziell beim peptischen Ulcus, bei Gastritis, Dumping-Syndrom und bei Colitis ulcerosa im Doppel-Blind-Versuch getestet. In allen Untersuchungen bewirkte Ketanserin subjektive und objektive Besserung und Heilung (27, 28, 29, 30, 31).

Als wirksame Dosis für die klinische Anwendung wird eine intravenöse Injektion von insgesamt 10 mg Ketanserin empfohlen, der eine Infusion von 2 mg / Std. folgen soll. Dadurch wird eine Plasmakonzentration von 50 ng / ml Blut erzeugt. Der gleiche Blutplasmaspiegel stellt sich ein, wenn 40 mg p.o. am Tag verabreicht werden, da die Substanz bei oraler Gabe gut resorbiert wird (32).

Die periphere Gefäßdilatation und die in 30fach höherer Dosierung auftretende Hemmung weiterer Rezeptoren (α_1 - und H1-Rezeptoren) lassen auf eine systemische blutdrucksenkende Wirkung schließen. In der Tat senkte Ketanserin an spontan hypertensiven Ratten den Blutdruck. Dabei fiel auf, daß der systolische und diastolische Blutdruck ohne Änderung der Herzfrequenz signifikant fiel (33). Gleiches konnte von Jagenau (34) an Beagle-Hunden nachgewiesen werden. Bruyneel (35) konnte bei 10 Patienten mit essentieller Hypertonie durch eine intravenöse Injektion von 10 mg Ketanserin den Blutdruck auf Normalwerte senken. Die Herzfrequenz änderte sich nicht.

Van de Water (36) gelang es, durch eine intravenöse Applikation von Serotonin bei Hunden eine Hypertension und Bronchokonstriktion auszulösen, die mit einer einzigen Gabe von 0,04 mg / kg KG Ketanserin i.v. aufgehoben wurden: der systolische und diastolische Druck in der Aorta und Pulmonalarterie sowie der pulmonale Gefäßwiderstand fielen in ihren Werten wieder auf das ursprüngliche Niveau vor Serotoninapplikation. Der Autor zog daraus den Schluß, daß Serotonin eine pulmonale Hypertonie verursacht, die durch Ketanserin vollkommen aufgehoben wird.

De Cree (37) leitet aus der blutdrucksenkenden Wirkung des Ketanserins auch bei essentieller Hypertonie unbekannter Genese die Hypothese ab, daß die Ursache für essentielle Hypertonie ein direkter vasopressorischer und somit peripherer Effekt des Serotonins ist bzw. bisher unbekannte serotonerge Mechanismen in die Regulation des Blutdrucks eingreifen.

Eine japanische Arbeitsgruppe (38) versuchte nachzuweisen, daß der blutdrucksenkende Effekt des Ketanserins ausschließlich durch die α -adrenolytische Komponente ausgelöst wird.

Viele Autoren (36, 39, 40) beobachteten, daß bei normotensiven Tieren und Patienten der Blutdruck nur unwesentlich gesenkt wird, bei hypertensiven Patienten sich dagegen auf Normalwerte einstellt. Eine Hypotension durch Ketanserin trat nicht ein. Beachtenswert ist weiter, daß Ketanserin den Blutdruck senkt, ohne dabei gegenregulatorische Kreislaufreaktionen auszulösen. Wird nämlich einem Versuchstier ein Pharmakon verabreicht, das ausschließlich durch periphere Mechanismen den Blutdruck senkt, wie z.B. Acetylcholin oder Nitroprussidnatrium (NPN), folgen je nach Stärke des Blutdruckabfalls als Reaktion ein mehr oder wenig

starker Wiederanstieg, eine Erhöhung der Herzfrequenz und eine Hypopnoe. Demgegenüber sind derartige Regulationen bei Ketanserine nicht zu beobachten. Bei stark hypertensiven Patienten kann der Blutdruckabfall durch Ketanserine erheblich sein, ohne daß gegenregulatorische Blutdruck-, Puls- und Atemreaktionen auftreten (40). Folglich ist die periphere Hemmung der Serotonin- und α -Rezeptoren durch Ketanserine vermutlich nicht die einzige Ursache für die Blutdrucksenkung. Auch di Perri (41), Humphrey (42) und Rampp (40) melden Bedenken gegen die Hypothese an, der Blutdruck werde allein durch die periphere Rezeptorenblockade gesenkt. Thiele (43) fand Hinweise darauf, daß die blutdrucksenkende Wirkung des Ketanserin überwiegend zentralen Ursprungs ist.

Diese Befunde haben uns veranlaßt zu untersuchen, ob und in welcher Form Ketanserine die Reaktivität des Kreislaufs beeinflußt. Darunter versteht man ein Selbststeuerungssystem des Organismus, das akute Abweichungen des Blutdrucks nach beiden Seiten verhindern soll. Dieser Regelmechanismus ist auch im Schlaf und in Narkose in Tätigkeit und läßt sich infolgedessen am narkotisierten Tier gut untersuchen (44).

Dieses Selbststeuerungssystem ist als Regelkreis aufgebaut. Periphere Rezeptoren in den Gefäßen - die wichtigsten sind die Baro- und die Chemorezeptoren - übermitteln den Istwert, der im Vasomotorenzentrum (= Regler) mit dem Sollwert verglichen wird. Abweichung des Istwertes vom Sollwert (= Regelabweichung) korrigiert das Vasomotorenzentrum mit Hilfe der peripheren Stellglieder, wobei deren wichtigste die Herzfrequenz, das Schlagvolumen, der periphere Widerstand und das venöse Angebot sind. Dieser Regelkreismechanismus wird über einen echten Reflexbogen bewerkstelligt (44).

Die Baro- und Chemorezeptorenreflexe sind nicht die einzigen homöostatischen Mechanismen für die Kreislaufregulation. Sie können aber dadurch, daß sie relativ einfach experimentell analysierbar sind, weitestgehend untersucht werden. Die baro- und chemorezeptorischen Reflexe zeichnen sich auch durch ihre besondere kreislaufregulatorische Wirksamkeit aus, so daß angenommen werden darf, daß sie die Steuerung des Kreislaufs wesentlich mitbestimmen und damit als Repräsentanten für die gesamte Kreislaufreaktivität betrachtet werden können (44).

Bei einem Pharmakon wie Ketanserin, das den Blutdruck wahrscheinlich vorwiegend zentralnervös senkt, kann man erwarten, daß es diese Kreislaufreflexe beeinflußt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob und in welcher Weise Ketanserin auf die oben beschriebenen Regulationsmechanismen der Kreislaufhomöostase Einfluß nimmt. Dies wurde durch Reizung der Baro- oder/und Chemoreceptoren vor und nach Ketanseringabe untersucht.

SCHRIFTTUM

1. Baroreceptoren

Die Baroreceptoren befinden sich in der Adventitia von Gefäßen. Sie bestehen aus Endaufzweigungen sensibler Nerven, entweder als freie Nervenendigungen oder als netzförmig verbundene Strukturen. Diese Nervenendaufzweigungen können myelinisiert (Typ 1) oder unmyelinisiert (Typ 2) sein. Sie unterscheiden sich funktionell durch eine unterschiedliche Reizschwelle und Fortleitungsgeschwindigkeit (45). Die Gefäßwände, die mit solchen Receptoren ausgestattet sind, zeichnen sich durch einen hohen Gehalt an elastischen Fasern und durch eine vergleichsweise geringe Dicke und spärliche Ausstattung mit glatten Muskelzellen aus (46). Mit diesem Aufbau bilden die Receptoren eine Funktionseinheit für die Übertragung von Druckänderungen in elektrische Impulse: bei Anstieg des Druckes innerhalb des Gefäßsystems dehnt sich die sehr elastische Gefäßwand und reizt dadurch die Nervenendaufzweigungen, in denen dann salvenartig elektrische Entladungen erzeugt werden. Folglich stehen die Dehnung der Gefäßwand und somit die Zahl der Aktionspotentiale in enger Beziehung zum Blutdruck. Es wurde vorgeschlagen (45), die Baroreceptoren als Mechano- oder Dehnungsreceptoren zu bezeichnen.

Es ist sinnvoll diese Receptoren nach folgendem Prinzip einzuteilen (45):

1. Dehnungsreceptoren im Hochdrucksystem (= arterielle Receptoren).
2. Dehnungsreceptoren im Niederdrucksystem.

Arterielle Receptoren findet man in folgenden Gebieten:

1. am Aortenbogen am Abgang der A. brachiocephalica und der linken A. subclavia,
2. an der Aufteilung der A. brachiocephalica in die A. subclavia dextra und die rechte A. carot. comm.,
3. am Karotissinus,
4. entlang beider Aa. carot. comm.

Die unter 4. beschriebenen Gebiete werden als "minor areas" bezeichnet und wurden bisher nur bei der Katze gefunden. Ihnen wird keine große Bedeutung beigemessen (46, 47).

Die afferenten Nervenbahnen, ausgehend vom Karotissinus, formen den Karotissinusnerv, der mit dem N. glossopharyngicus zum ZNS läuft. Die Fasern aus dem Aortenbogen vereinigen sich zum Aortennerv, der mit dem N. vagus zu den Kreislaufzentren führt (46).

Die Rezeptoren im Karotissinus wurden sehr gründlich untersucht. Diese Rezeptoren beginnen ab einem Druck von 65-70 mm Hg zu reagieren. Unterhalb dieser Schwelle erlischt jede Aktivität. Eine schrittweise Erhöhung des Druckes führt zu einer stufenweisen Steigerung der Receptoraktivität und somit zum Abfall des arteriellen Druckes. Die dabei festgestellte "Blutdruckcharakteristik" (44) hat einen S-förmigen Verlauf. Der obere Grenzwert wird bei 180 mm Hg erreicht. Weitere Druckerhöhung steigert die Aktivität der Rezeptoren nicht mehr. Eine vergleichbare Beziehung zwischen Druck und Receptoraktivität zeigt sich bei Druckänderung am Aortenbogen. Der wesentliche Unterschied besteht darin, daß die Reizschwelle der Aortenrezeptoren gegenüber den Rezeptoren im Karotissinus erhöht und die Sigmoidkurve im Koordinatensystem nach rechts verschoben ist. Die unmyelinisierten Fasern (= Typ 2) sind durch eine hohe Reizschwelle charakterisiert. Diese Fasern werden nur bei abnormen Blutdrucksteigerungen aktiv, während die myelinisierten Fasern (= Typ 1) bei vergleichsweise niedrigen Drücken schon reagieren. Erwartungsgemäß überwiegt Typ 1 im Karotissinus und Typ 2 am Aortenbogen (45).

Allen Druckrezeptoren ist gemeinsam, daß die Reizschwelle bei pulsierendem Druck, wie er physiologischerweise an den vasosensiblen Zonen besteht, gegenüber nicht pulsierendem (konstantem) Druck auf einem niedrigeren Niveau liegt. Es hat sich gezeigt, daß Änderungen der Herzfrequenz, die ja in der Regel auch eine Änderung des Schlagvolumens und somit des Pulsdruckes bewirken, das Verhalten der Barorezeptoren ändern, selbst wenn der mittlere Blutdruck konstant bleibt (48). Die Aktivität der Pressorezeptoren wird nicht nur durch die Änderung des mittleren Druckes, sondern auch durch die Größe der Druckamplitude, der Steilheit des Druckanstiegs und die Höhe der Herzfrequenz bestimmt. Dieses Verhalten wird auch als "Differentialquotienten Empfindlichkeit" bezeichnet (44).

Dehnung durch Druckerhöhung im Bereich der beschriebenen Gefäße führt zur Aktivierung der depressorischen Neurone des Vasomotorenzentrums und als Folge zur Hemmung des Sympathikus und zur Erregung des Parasympathikus. Entsprechend ändern sich die Kreislaufparameter:

1. Dilatation der Widerstandsgefäße in der Muskulatur, der Niere, im Splanchnicusgebiet und in der Haut, so daß der Gefäßwiderstand insgesamt fällt (sympathisch innerviert).
2. Dilatation der Venen im Splanchnicusgebiet. Die daraus resultierende Blutspeicherung wird durch die Dilatation der Widerstandsgefäße passiv unterstützt. Auf diese Weise wird die Füllung des rechten Herzens vermindert, d.h. Vorspannung und Schlagvolumen werden reduziert (sympathisch innerviert).
3. Die Herzfrequenz sinkt (parasympathisch bzw. vagal ausgelöst).

All diese Mechanismen führen zu einer Senkung des Blutdrucks.

Verminderung der Dehnung der vasosensiblen Areale löst den gegenteiligen Effekt aus (45, 44).

Das bedeutet, daß die Dehnungsrezeptoren schon bei normalem Blutdruck eine andauernde Hemmung auf den Kreislauf ausüben. Infolgedessen steigt nach Neurektomie der afferenten Nerven der Blutdruck. Die afferenten Nerven werden deshalb auch als "Blutdruckzügler" bezeichnet (44).

Künstliche Druckänderungen bei isolierter Durchströmung der dehnungsempfindlichen Kreislaufabschnitte führen qualitativ und quantitativ zu den gleichen Resultaten (44).

Die Aktivierung oder Hemmung des Sympathikus und Parasympathikus während des Reflexes wirkt sich nicht nur auf den Kreislauf aus. Die Hemmung des Sympathikus, ausgelöst durch Druckerhöhung in den vasosensiblen Gebieten, erzeugt Atemhemmung, Verminderung des Muskeltonus und Miosis. An nicht narkotisierten Tieren konnte man Inaktivität und Schlaf beobachten (44).

Die Rezeptoren im Niederdrucksystem werden in kardiopulmonale und pulmonale Mechanorezeptoren unterteilt (45). Sie unterscheiden sich morphologisch nicht von den arteriellen Rezeptoren.

Die kardiopulmonalen Rezeptoren befinden sich an der Einmündung der großen Hohlvene in das rechte Atrium. Man unterscheidet im wesentlichen A-Rezeptoren, die sich während der Vorhofsystole entladen, und B-Rezeptoren, die während der raschen Füllungsphase des Ventrikels in der Diastole tätig sind. Aufgrund ihrer niedrigen Reizschwelle reagieren die Rezeptoren im Niederdrucksystem bereits auf geringe Druckänderungen.

Bei Druckabfall im rechten Vorhof sinkt die Impulszahl der Niederdruckrezeptoren, und über das Vasomotorenzentrum wird eine Blutdrucksteigerung bewirkt. Dies entspricht einer Entzügelung, die bei Druckabfall von den arteriellen Rezeptoren ausgeht. Gleichzeitig steigt bei Entlastung der Niederdruckrezeptoren die Herzfrequenz (45).

Die Niederdruckrezeptoren spielen bei der orthostatischen Regulation eine wichtige Rolle. Bei Änderungen der Körperhaltung von der Waagerechten in die Senkrechte verlagert sich durch die Schwerkraft das Blut aus den Kopf- und intrathorakalen Gefäßen in die Beingefäße. Damit sinkt das venöse Angebot im Herzen und die kardiopulmonalen Dehnungsrezeptoren lösen Kompensationsmechanismen aus. Bei geringen orthostatischen Belastungen wird auf diese Weise die Normalverteilung des Blutes wiederhergestellt, bevor noch eine Druckänderung auf der arteriellen Seite auftritt. Genügen die kardiopulmonalen Gegenregulationen nicht, um den ursprünglichen Gleichgewichtszustand herzustellen, sinkt auch der arterielle Blutdruck durch die ungenügende Herzfüllung und Vorspannung. Jetzt leiten die Barorezeptoren am Aortenbogen und Karotissinus bis zur Wiederherstellung der Kreislaufhomöostase regulatorische Mechanismen ein (44).

Die kardiopulmonalen Rezeptoren stellen auch eine wesentliche Komponente für die Regulation des Wasserhaushaltes dar: die lokale Dehnung der sensiblen Areale hemmt die ADH-Ausschüttung und bedingt eine Diurese (= Henry-Gauer-Reflex) und somit eine Verminderung des Blut- und Wasservolumens (44).

Für die akute Blutdruckhomöostase spielen wahrscheinlich die arteriellen Rezeptoren die bedeutendere Rolle, während für die Regulation des Blutvolumens und des Wasserhaushaltes die Niederdruckrezeptoren dominieren (44).

Die Lunge besitzt Rezeptoren, deren Morphologie, Verteilung und Funktion noch nicht genügend erforscht sind. Es sind Dehnungsrezeptoren in den Luftwegen bekannt, die gereizt werden, wenn sich die Luftwege während der Inspiration dehnen. Die ausgelösten afferenten Impulse bewirken eine Hemmung des Atemzentrums und damit das Ende der Inspiration und den Beginn der Expiration. Dieser Mechanismus, der als Hering-Breuer-Reflex bekannt ist, garantiert eine optimale Atemtiefe und Frequenz (49). Gleichzeitig wird bei der Lungendehnung die Herzfrequenz gesteigert und eine Vasodilatation ausgelöst. Daraus resultieren respiratorische Blutdruckschwankungen.

2. Chemoreceptoren

Die O_2 -, CO_2 - und H-Ionen-Konzentration im Blut wird durch den Gasaustausch in der Lunge und durch den Säure-Basen-Haushalt der Niere geregelt. Abweichungen der Blutgase oder des pH-Wertes werden durch die Chemoreceptoren registriert, die im Karotis- und Aortenkörperchen in direkter Nachbarschaft zu den Mechanoreceptoren lokalisiert sind (45).

Das Karotiskörperchen enthält Zellen von Typ I, die mit dopaminhaltigen Granula beladen sind, und Zellen vom Typ II ohne Granulierung. Von beiden Zelltypen gehen zahlreiche Nervenfasern aus, die sich zu einem afferenten Nerv formieren und zusammen mit den afferenten Nervenfasern der Baroreceptoren entlang der A. carot. comm. zum ZNS führen. Das Karotiskörperchen wird von der A. occipitalis durchblutet und zeichnet sich, bezogen auf seine Größe, durch einen sehr hohen Blutfluß aus. Es wird der ca. 40fache Wert erreicht, verglichen mit dem Blutfluß des Gehirns (45).

Die Aortenkörperchen sind ähnlich aufgebaut und werden von einem eigenen Ast des Aortenbogens oder aus der A. brachiocephalica versorgt. Die chemosensiblen Nervenfasern des Aortenglomus verlaufen zusammen mit dem N. vagus als "Aortennerv" zum ZNS (49).

Die Chemoreceptoren senden bei Abfall des pO_2 - und pH-Wertes oder Anstieg des pCO_2 im arteriellen Blut Signale an die medullären Zentren. Auf welche Weise diese Parameter in nervale Impulse umgewandelt werden, ist unbekannt. Die Frequenz der Aktionspotentiale in den afferenten Nervenfasern ist den Änderungen der Parameter direkt proportional unter der Voraussetzung, daß bestimmte Schwellenwerte überschritten sind (45). Die Chemoreceptoren sind bereits bei normalem arteriellen Sauerstoffpartialdruck aktiv. Das niedrigste Aktivitätsniveau stellt sich ab einem pO_2 von 150 mm Hg ein. Sinkt der pO_2 , beginnt die Impulszahl zu steigen, und Änderungen des Sauerstoffpartialdruckes im Bereich zwischen 95 und 80 mm Hg lösen maximale Aktivitätssteigerungen aus. Auch auf Änderungen des pCO_2 und des pH-Wertes reagieren die Chemoreceptoren empfindlich. Schon ein geringes Ansteigen des pCO_2 über den Normalwert von 40 mm Hg oder ein Absinken des pH-Wertes unter 7,4 läßt die Impulszahl steil in die Höhe schnellen.

Normalerweise treten im intakten Organismus Änderungen der Blutgase und des pH- Wertes im Blut gemeinsam auf, so daß eine starke Stimulation durch die Chemoreceptoren auf die medullären Zentren erfolgt (45).

Einen weiteren wichtigen Einfluß übt die Durchblutung des Karotis- oder Aortenkörperchens aus: bei starker Herabsetzung des arteriellen Druckes bzw. der Durchströmung der Glomi kommt es zur intensiven Entladung der Chemoreceptoren (49).

All diese Reize verursachen eine schnellere und tiefere Atmung, bis die Blutgase und der pH- Wert ihre Sollwerte erreicht haben.

Zusätzlich werden auch die Herzfrequenz und der Blutdruck verändert: Die Verstärkung der Atmung aktiviert Dehnungsrezeptoren in den Luftwegen (siehe Kap. "pulmonale Baroreceptoren"), die eine Tachykardie und Vasodilatation auslösen. Werden diese Lungenreceptoren ausgeschaltet, ist die rein chemoreceptorische Antwort zu erkennen: Bradykardie, Konstriktion der Widerstandsfäße und der kapazitativen Gefäße, woraufhin der Blutdruck steigt. Nur die Gefäße im Gehirn und Herz dilatieren, so daß diese Organe mit mehr Blut versorgt werden. Dies wird unterstützt durch den direkten vasodilatatorischen Effekt, der durch Hypoxie oder Hyperkapnie auf Cerebral- und Coronargefäße ausgeübt wird (45).

Die chemoreceptorische Reflexwirkung kann bei schlechtem Kreislaufzustand eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung des arteriellen Druckes spielen, besonders dann, wenn dieser unter die Reizschwelle der Baroreceptoren abgesunken ist (49).

Weniger eindeutig ist die Wirkung der Chemoreceptoren auf die Herzfrequenz. Es wird sowohl Tachykardie (Lungendehnungsreflex) als auch Bradykardie (reiner Chemoreflex) beobachtet. Bei der Katze überwiegt die chemoreflektorische Bradykardie (49).

3. Das Kreislaufzentrum

Die Mehrzahl der afferenten Nervenfasern der Baro- und Chemoreceptoren enden im Nucleus tractus solitarii der Medulla oblongata. Von dort geht die Information an das Vasomotorenzentrum (VMZ) und an das Atemzentrum (AZ) (45, 50). Das VMZ nimmt ein großes Gebiet der Formatio reticularis der Medulla oblongata ein und reicht vom Obex bis zu den Vestibulariskernen und vom Boden des 4. Ventrikels ventral bis zu den Pyramiden (51).

Generell lassen sich überwiegend fördernde Einflüsse mehr von den rostralen Anteilen des VMZ auslösen (= pressorisches Areal), während die hemmenden Effekte mehr von den mediocaudalen Abschnitten ausgehen (= depressorisches Areal) (44).

Das Atemzentrum liegt im unteren Hirnstamm mit einer rostralen Grenze wenige Millimeter caudal der unteren Vierhügelplatte bis einige Millimeter caudal des Obex (49). Man unterscheidet funktionell verschiedene atmungsregulierende Neuronengruppen, die zusammen eine optimale Atmung und somit Blutgaszusammensetzung gewährleisten (51).

4. Die efferenten Bahnen

Die efferenten parasympathischen Bahnen des chemo- und baroreceptorischen Reflexbogens ziehen vom VMZ über den Nucleus vagalis des Hirnstammes überwiegend mit dem linken N. vagus zum Herzen (45). Eine parasympathisch ausgelöste Vasodilatation ist beim chemo- und baroreceptorischen Reflex nicht vorhanden.

Die sympathischen efferenten Nervenfasern formen nach Verlassen des VMZ den Bulbospinaltrakt und ziehen im intermediolateralen Horn des Rückenmarks zu den präganglionären inhibitorischen und excitatorischen Neuronen (45). Bei Sympathektomie verschwinden die Kreislauffeffekte der Baro- und Chemoreflexe vollkommen (47). Dies ist ein Hinweis darauf, daß die Blutdruckreaktion dieser Reflexe ausschließlich sympathisch organisiert wird.

Die Efferenzen des Atemzentrums verlaufen ebenfalls im Rückenmark und gelangen nach der Umschaltung und Verarbeitung in Motoneuronen durch die Vorderhornwurzeln in die zur Atemmuskulatur ziehenden Spinalnerven. Dies sind vor allem die Nn. phrenici, die das Zwerchfell und die Intercostalmuskulatur versorgen.

METHODIK

Die Versuche wurden an männlichen und weiblichen Katzen von 1.7 bis 3.4 kg Körpergewicht durchgeführt. Über eine Magensonde erhielten die nüchternen Tiere 50-60 mg Chloralose / kg als 5%ige Propandiol-Lösung. Nach etwa 60 Minuten trat die gewünschte Narkosetiefe ein, die während des ganzen Versuchs anhielt.

Um eine Unterkühlung der Katzen zu verhindern, haben wir den Präpariertisch auf 35 - 37° C erwärmt.

Vor und während des Versuches wurden pH-, pCO₂- und pO₂ im arteriellen Blut mit einem ALV-Gascheck überprüft und nach Bedarf mit Natriumbicarbonat korrigiert. Hypovolämische Zustände glichen wir nach Kontrolle des Hämatokritwertes mit Macrodex aus.

Die Blutgerinnung wurde mit Heparin unterdrückt. Zu diesem Zweck wurden die PVC-Schläuche mit den Kanülen zum Einbinden in die Gefäße mit Thrombophob, 1:10 verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung, luftfrei gefüllt (entspricht 2000 USPE Heparin / kg).

Präparation

Bei allen Tieren wurden beide Karotiden, die A. und V.fem.dextr. und die V.fem.sin. präpariert. Bei 2 Tieren wurden zusätzlich die Aa. vertebrales und bei 7 Tieren die Hirnventrikel präpariert.

Die Aa. carot. comm. präparierten wir wie folgt: Nach einem medianen Hautschnitt unterhalb des Kehlkopfes und nach stumpfem Durchtrennen der langen Zungenbeinmuskeln konnte die Trachea eröffnet, eine spezielle Glaskanüle eingebunden und der Thermistor zur Registrierung der Atmung angeschlossen werden. Etwa 3 cm unterhalb des Karotissinus wurden die Bindegewebshüllen um die Aa. carot. comm. unter Schonung aller Nervenfasern auf eine astfreie Strecke von etwa 1-2 cm entfernt. Im oberen rechten Schenkeldreieck wurden die Vasa femoralia auf eine Länge von etwa 2 cm freigelegt.

In die A. fem. dextr. wurde ein PVC-Schlauchring so eingebunden, daß das arterielle Blut über eine proximal und herzwärts eingeschobene Kanüle in den Schlauchring fließen mußte und durch eine distale und zehenwärts eingebundene Kanüle wieder zurückgeleitet wurde. Über ein T-Stück war ein Manometer zur Messung von Blutdruck und Herzfrequenz angeschlossen.

In die V. fem. dextr. wurde in gleicher Weise ein PVC-Schlauchring eingebunden, so daß auch hier ein ungehinderter Blutfluß gewährleistet war. Mit Hilfe eines T-Stückes konnte seitlich eine Hahnkanüle für intravenöse Applikationen und zur Entnahme von venösem Blut angebracht werden.

In die V. fem. sin. schoben wir einen Katheter bis in Zwerchfellhöhe für die rasche Blutentnahme und Reinjektion zur Nachahmung einer orthostatischen Be- und Entlastung.

Sowohl in die rechte als auch in die linke Karotis wurde in den kopfnahen Abschnitt des freipräparierten Gefäßabschnittes jeweils eine Kanüle kopfwärts und in den herznahen Abschnitt der Gefäßstrecke jeweils eine Kanüle herzwärts eingeführt (siehe Abb.1). Ein PVC-Schlauchsystem verband die Kanülen so, daß das Blut der rechten und linken A. carotis kurz nach dem Eintritt in das Schlauchsystem über ein gemeinsames Wegstück (= extrakorporales Verbindungsstück) geleitet wurde, um dann wieder, durch ein T-Stück verteilt, in die rechte und linke Karotis kopfwärts in das Tier abfließen zu können. Durch Öffnen der Klemme im extrakorporalen Verbindungsstück wurde der Blutstrom kurzgeschlossen. Bei geschlossener Klemme wurde eine Perfusionspumpe und nachfolgend ein Druckkopf zur Registrierung des Perfusionsdruckes hinzugeschaltet (siehe Abb. 1). Ein seitlicher Anschluß vor der Perfusionspumpe ermöglichte intrakarotideale Applikationen. In den Versuchen, in denen der Karotissinus belastet, d.h. arterielles Blut mit hohem Druck (200 - 250 mm Hg) in die Karotiden injiziert werden sollte, wurde seitlich stromabwärts nach der Pumpe eine Pipette angeschlossen, die bis zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt war (als Schutz vor unbeabsichtigter Luftinjektion). Beim Öffnen der Klemme an der Pipette füllte sich diese durch den Blutdruck oder Perfusionsdruck mit Blut.

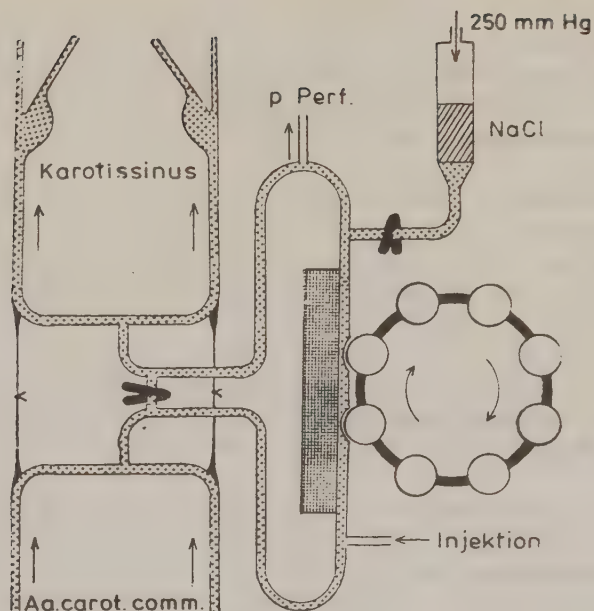


Abb.1: Versuchsanordnung zur strömungskonstanten Perfusion der Aa. carot. comm. mit einer Rollenpumpe (bei geschlossener Klemme im Verbindungsstück). Durch Öffnen der Klemme im Verbindungsstück zwischen den herznahen und kopfnahen Abschnitten der Aa. carot. comm. konnte der Blutfluß kurzgeschlossen werden, so daß ein natürlicher Blutfluß gegeben war. Mit Hilfe der Pipette, die stromabwärts nach der Pumpe angeschlossen wurde, konnte eine Karotissinusbelastung durchgeführt werden. Dazu wurde die Pipette mit arteriellem Blut gefüllt, dann unter einen Druck von 200 bis 250 mm Hg gesetzt und das Blut aus der Pipette in die Karotiden injiziert.

Wenn die gewünschte Blutmenge (10 ml) erreicht war, wurde der Zulauf zur Pipette mittels Klemme verschlossen. Da das Blut relativ langsam in die Pipette einströmte, kam es zu keiner Durchmischung von Blut und Kochsalzlösung, sondern zu einer deutlichen Schichtung. Zur Belastung des Karotissinus wurde die Pipette unter einen Druck von 200 - 250 mm Hg gesetzt, und beim Öffnen der Klemme wurde das Blut kopfwärts in die Karotiden injiziert (Dauer ca. 10 sec). Noch bevor Kochsalz in das Blutsystem übertreten konnte, wurde die Klemme wieder geschlossen. Bei kurzgeschlossenem Blutfluß, d.h. wenn die Aa. carot. comm. nicht perfundiert wurden, mußte während der Karotissinusbelastung mit der Pipette der PVC-Schlauch herzwärts abgeklemmt werden, um einen Blutfluß in Richtung Herz zu unterbinden.

Die Rollenpumpe, die wir zur Karotisperfusion verwendeten, erzeugte einen pulsierenden und strömungskonstanten Blutfluß. Die Perfusionsstärke wurde so eingestellt, daß der Perfusionsdruck in seiner Höhe dem Blutdruck gleich war. Dieser Druck stellte sich bei 10 - 15 ml Blut / min ein, was der natürlichen Blutflußmenge entspricht. Die Fließzeit, die das Blut und die vor der Pumpe applizierten Pharmaka benötigten, um die Pumpe zu durchlaufen, betrug 17 - 30 sec. Das heißt, daß alle Pharmaka, die vor der Karotispumpe verabreicht wurden, so z.B. bei intravenöser Gabe, durch diese Fließzeit das Karotisverteilungsgebiet verzögert erreichten. So können periphere Wirkungen von Pharmaka, die im Versorgungsgebiet der Karotiden ausgelöst werden, zeitlich abgetrennt und unterschieden werden. Voraussetzung dafür ist jedoch, daß die vor der Karotispumpe applizierten Arzneimittel nicht über Kollateralen den Weg über die Pumpe umgehen können. Dies ist bei intravenöser Gabe nicht sichergestellt, da zahlreiche Anastomosen zwischen dem Verteilungsgebiet der A. carotis und A. vertebralis vorhanden sind. Diese beiden Arterien versorgen das gesamte Hirn (Abb.2), wobei die A. vertebralis bei der Katze den größeren Beitrag leistet. Bei Verschluß der A. carotis kann die Vertebralarterie über Anastomosen die Gesamtversorgung des Gehirns übernehmen, während die Karotis im umgekehrten Fall dazu nicht in der Lage ist (52). Das bedeutet, daß nur bei gleichzeitig zur Karotisperfusion durchgeführter Vertebralisperfusion eine tatsächliche Strömungskonstanz im Karotisverteilungsgebiet gegeben ist. Nur in diesem Fall entspricht der registrierte Karotisperfusionsdruck dem tatsächlichen Arteriolenwiderstand.

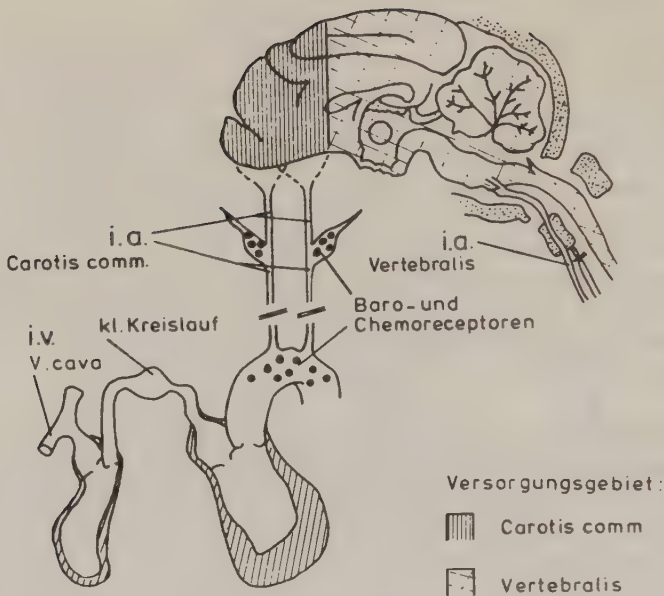


Abb.2: Schematische Darstellung der Versorgungsgebiete der Aa. carot. comm. (gestrichelt) und der Aa. vertebalis (kariert). Die Karotiden versorgen überwiegend die rostrale cerebrale Hemisphäre, die A. vertebalis die caudale Großhirnrinde, das Stammhirn, die Medulla oblongata und das Kleinhirn.

Folglich beschränkten wir die Perfusion der Karotiden auf die Versuche mit gleichzeitiger Vertebralisperfusion und auf 5 Versuche mit Noradrenalininjektion, um auch die Reaktion des Organismus auf die lokale Wirkung des Noradrenalins beobachten zu können.

Eine andere Methode zur tatsächlichen Karotisperfusion hat Moissejeff entwickelt (aus 47). Dabei werden die A. carot. interna und occipitalis stromabwärts nach dem Karotissinus ligiert, ohne daß dabei der Sinusnerv beschädigt wird. Dies ist technisch relativ schwierig und wird deshalb immer an größeren Tieren, d.h. am Hund durchgeführt.

Strömungskonstante Perfusion der A. carot. comm. und A. vertebralis

Dazu wurden zusätzlich zu den Karotiden die Vertebralarterien präpariert und perfundiert. Beide Vertebralarterien (A. vert. dextr. und sin.) mußten kurz vor ihrem Eintritt in das Foramen transversum atlantis freigelegt werden. Die Arterie ist im Durchmesser kleiner als 1 mm und nur auf eine Länge von wenigen Millimetern für die Präparation zugänglich. Oft ist sie in ein Netz sehr dünnwandiger Venen eingehüllt, die leicht verletzt werden können. Die dann eintretende Sickerblutung verdeckt die Sicht und erschwert den Zugang erheblich. Die Präparation der Vertebralarterien erfordert deshalb ein äußerst sorgfältiges Vorgehen. Um das Gefäß zu erreichen, sucht man den lateralen Fortsatz des Atlasflügels auf und legt einen ca. 6 cm langen Hautschnitt an. Die seitliche Halsmuskulatur wird schichtweise nahe dem Ansatz abgebunden, und die Zwischenstücke werden reseziert. Der Processus transversus atlantis wird freigelegt und ein Teil mit einer Zange vorsichtig entfernt. Die tiefen Muskelschichten zwischen Atlas und Epistropheus können nur unter der Lupe präpariert und das Gefäß freigelegt werden. Eine Vertebralarterie wird ligiert, die Arterie der anderen Seite wird in Richtung Hirn kanüliert. Da das Gefäß nur auf eine Länge von 3-6 mm freigelegt werden kann, ist es nicht möglich, eine zweite Kanüle herzwärts einzubinden. Für die Perfusion muß daher Blut aus der Karotis zugeführt werden. Die Meßanordnung mit den seitlichen Abgängen für intravertebrale Injektionen und für die Perfusionsdruckmessung sind in Abb.3 schematisch dargestellt. Die Vertebralarterie wurde mit 2 ml Blut / min perfundiert, die Fließzeit durch die Vertebralispumpe betrug 50 - 60 sec.

Ventrikelperfusion

Die Präparation zur Perfusion der lateralen Cerebralventrikel wurde von Feldberg und Sherwood (53) sowie Bhattacharya und Feldberg (54) entwickelt. Diese Methode verursacht keine gravierenden Schäden, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen würden.

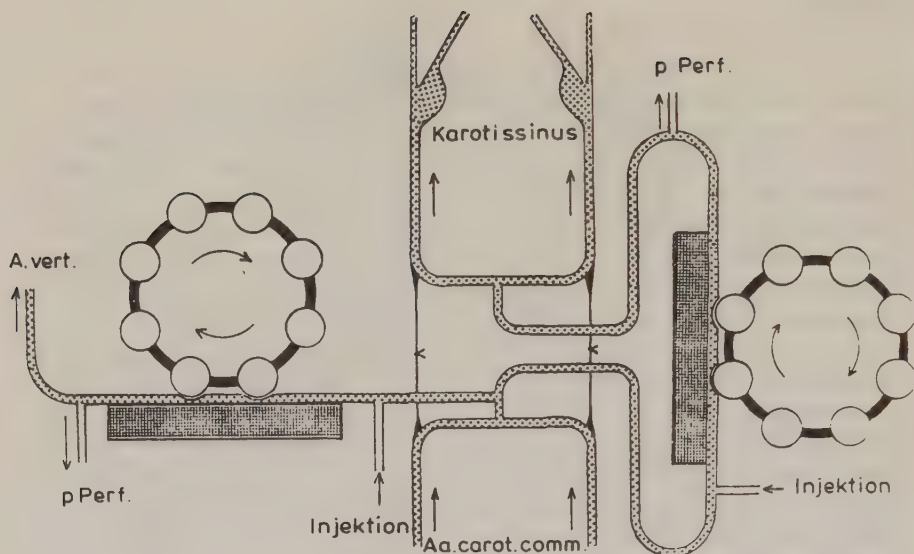


Abb.3: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur gleichzeitigen strömungskonstanten Perfusion der Aa. carot. comm. und der A. vertebralis. Die rechts im Bild dargestellte Rollenpumpe gewährleistet eine strömungskonstante Blutversorgung im Karotisverteilungsgebiet, die zweite Rollenpumpe einen strömungskonstanten Blutfluß im Versorgungsgebiet der A. vertebralis. Auf diese Weise ist das gesamte Gehirn durch die Rollenpumpen strömungskonstant durchblutet, und die registrierten Perfusionsdrücke sind dem präkapillären Widerstand der Hirngefäße direkt proportional.

Die narkotisierten Tiere wurden in einem stereotaktischen Apparat fixiert, mit Succinylcholin, das intravenös infundiert wurde, immobilisiert und künstlich beatmet. Die Kopfhaut wurde mit einem sagittalen Schnitt durchtrennt, die Fascien so weit entfernt, daß sich die Sutura sagittalis und die Sutura coronalia deutlich darstellten. Durch ein Bohrloch bis zur Dura mater, das 3 mm lateral (rechts oder links) von der Sutura sagittalis und 7 mm caudal von der Coronalsutur lag, wurde eine speziell dafür vorbereitete 14 mm lange Kanüle mit Seitbohrung in den lateralen

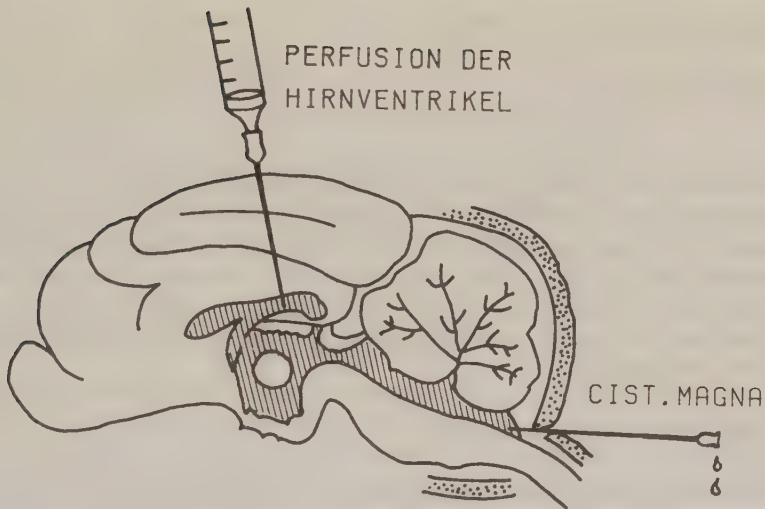


Abb.4: Schema der Ventrikelperfusion. Durch die Kanüle, die in einen lateralen Hirnventrikel eingeführt wurde, und eine zweite Kanüle in der Cisterna magna kann das Perfusat das cerebrale Ventrikelsystem durchströmen.

Ventrikel eingeführt. Die Kanüle fixierten wir mit Dentalzement (Paladur^R) und einer Schraube. Eine zweite Kanüle wurde zwischen Os occipitale und Atlas in die Membrana atlantooccipitalis eingeführt, so daß die Kanülenspitze in die Cisterna magna gelangte. Aus dieser Kanüle konnte das Perfusat abtropfen (siehe Abb.4). Mit einer Perfusionspumpe wurden konstant 0,105 ml Hank-sche Pufferlösung / min, auf 38°C erwärmt, in den Hirnventrikel eingepumpt.

Im Anschluß an die Ventrikelpräparation wurde die Succinylcholin-infusion abgesetzt, worauf die Tiere wieder spontan atmeten.

Um sicherzugehen, daß beide Kanülen in der richtigen Position waren, perfundierten wir am Ende des Versuches den Ventrikel mit Methylenblau. Die Zeit zwischen Applikation des Farbstoffes und Austreten aus der Kanüle wurde als Fließzeit festgehalten. Sie betrug durchschnittlich 3 min.

Prüfung der Reaktivität

1. Chemoreceptoren

Aus der V. femoralis entnehmen wir 1 - 2 ml venöses Blut und injizierten es in die A. carot. comm. Damit reizt man die Chemoreceptoren am Glomus carot. Zur Reizung aller Chemoreceptoren gingen wir folgendermaßen vor: Vor Beginn prüften wir das arterielle Blut auf pH, pCO₂ und pO₂. Die Tiere atmeten dann für 10 - 20 sec CO₂ ein (ein 50%iges Luft/CO₂-Gemisch). Während der Reflexreaktion wurde wieder arterielles Blut für die Blutgasanalyse entnommen.

2. Arterielle Baroreceptoren

Um eine Karotissinusentlastung durchzuführen, haben wir für 10 bis 15 sec die Karotiden abgeklemmt, oder die Perfusionspumpe wurde abgestellt. Bei Tieren mit zusätzlicher Vertebralisperfusion sank bei gleichzeitigem Abklemmen der Zuleitung zur A. vertebralis der Karotisdruck auf 0 mm Hg. Bei allen anderen Tieren fiel der Druck auf durchschnittlich 30 mm Hg ab.

Für die Karotissinusbelastung wurde zunächst die Pipette (siehe Abb.1) mit 10 ml Blut aus der A. carot. gefüllt. Durch Reinjektion des Blutes in Richtung Karotissinus unter Druck konnte für 5 - 10 sec der Druck im Karotissinus auf 200 - 250 mm Hg erhöht werden.

Zur systemischen Baroreceptorenbelastung wurde Noradrenalin als Bolus in Dosen von 2,2 - 5,5 µg / kg intravenös injiziert, für die Entlastung 3,3 - 5,5 µg / kg i.v. Isoprenalin ebenfalls als Stoßinjektion.

3. Ausschaltung der Baro- und Chemoreflexe

Um die A. carot. interna und A. occipitalis und somit den Glomus carot. und den Karotissinus von der Karotisperfusion abzutrennen, schoben wir lange Kanülen von der A. carot. comm. aus nach kranial, am Abgang der beiden Arterien vorbei bis in die A. carot. externa. Die A. occipitalis und A. carot. interna werden in diesem Fall über Anastomosen aus dem Verteilungsgebiet der A. vertebralis versorgt.

Eine weitere Methode, die Reflextätigkeit am Karotissinus und -glomus zu eliminieren, bestand in einer Lokalanästhesie im Gebiet der A. occipitalis und carot. int. mit 2%igem Xylocain^R ohne Sperrkörper. Die Lokalanästhesie hielt 1/2 bis 1 Stunde an.

Um die Afferenzen der Rezeptoren am Aortenbogen auszuschalten, durchtrennten wir gegebenenfalls beidseitig den N. vagus und dabei den mit ihm verlaufenden Aortennerv.

4. Orthostatische Be- und Entlastung

Zur Untersuchung über das Verhalten der Kreislaufregulation bei einer orthostatischen Belastung entzogen wir den Tieren aus dem Venenkatheder schnell 3 - 10 ml herznah venöses Blut (pro Tier immer die gleiche Menge). Es wurde darauf geachtet, daß dieser Blutentzug in maximal 10 sec bei jeweils gleicher Entnahmegeschwindigkeit erfolgte. Nach 1 - 2 min wurde das entnommene Blut zur orthostatischen Entlastung mit gleicher Geschwindigkeit reinjiziert.

Verwendete Pharmaka

Noradrenalin als Arterenol^R von der Fa Höchst, 0,002%ig.
Isoprenalin als Alupent^R von der Fa Böhrringer Ingelheim, 0,002%ig.
Serotonin als Serotonin-Kreatininsulfat von der Fa Merck, 0,1%ig.
Lidocain als Xylocain^R von der Fa Astra Chemicals, 2%ig.
Succinylcholin als Isosthenon^R von der Fa Lentia, 0,2%ig.
Bei allen Pharmaka verwendeten wir physiol. Kochsalzlösung zur Verdünnung.
Ketanserin von der Fa. Janssen, als 0,1%ige Lösung.
Als Lösungsmittel verwendeten wir physiologische Kochsalzlösung, die mit Weinsäure auf einen pH-Wert von 3,8 eingestellt war. Da Ketanserin eine Halbwertszeit von mehr als 6 Std. hat, werden Dosisangaben immer als kumulative Dosen / kg KG angegeben.

Geräte

Perfusionsdruck der A. vertebralis und carotis und Blutdruck:
mit einem Kristallmembranometer der Fa S.W.Hansen, Kopenhagen
Puls: Impulszähler nach Dieffenbach
Atemströmung: mit einem Thermistor nach Felix (55)
Perfusionspumpen: Ismatec IP 4, Zürich
Infusionspumpen: Fa Braun, Melsungen
Registrierung der Versuchsgrößen: 4- und 12-Kanalschreiber der
Fa Schwarzer, München

Auswertung der Meßdaten

Die Herzfrequenz konnte direkt abgelesen und übernommen werden.
Der Blutdruck wird als mittlerer Blutdruck angegeben, d.h. nach
der Formel:
$$\frac{p_{\text{syst.}} + 2 p_{\text{diast.}}}{3}$$

berechnet (51).

Der Karotisperfusionsdruck ist als mittlerer Druck angegeben.

Statistische Auswertung

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse verwendeten wir ausschließlich den gepaarten t-Test. Jedes Tier diente also als seine eigene Kontrolle. Signifikanz war gegeben bei $p < 0,05$. Die in der statistischen Auswertung errechnete Signifikanz wurde in den Tabellen mit :

- * für $p < 0,05$
- ** für $p < 0,01$
- *** für $p < 0,001$

angegeben.

ERGEBNISSE

Die Reaktivität des Kreislaufs äußert sich darin, wie schnell und in welchem Umfang eine Störung behoben wird. Störungen, welche die Chemoreceptoren wahrnehmen, wurden durch Einatmen von CO₂ und durch Injektion von venösem Blut in die Aa. carot. comm. ausgelöst. Im ersten Fall reagierten alle chemosensiblen Areale, im zweiten Fall nur die Receptoren im Glomus carot. Störungen, welche die Baroreceptoren melden, können durch folgende Manipulationen nachgeahmt werden: Eine Bolusinjektionen von Noradrenalin und Isoprenalin erregt alle Baroreceptoren im arteriellen System, vermutlich aber auch die im Niederdrucksystem. Änderungen des Druckes im Karotissinus dehnen und entdehnen nur die Baroreceptoren in diesem Organ. Mit der raschen Entnahme und Reinjektion venösen Blutes in der Hohlvene werden bevorzugt Reflexe, die von den Baroreceptoren des Niederdrucksystems ausgehen, geprüft.

Diese Tests wurden zweimal als Kontrolle durchgeführt und etwa 5 - 10 min nach jeder Ketanseringabe wiederholt. Die systemische Baroreceptorenbelastung durch Noradrenalin-Stoßinjektion und die Karotissinusbelastung wurden ein zweites Mal nach ca 30 - 50 min nach Ketanserin wiederholt.

Ketanserin wurde intravenös verabreicht, mit Ausnahme der Versuche mit Hirnventrikelperfusion, bei denen es ausschließlich intracerebroventrikulär (= i.c.v.), d.h. durch die Hirnventrikel, perfundiert wurde.

Chemoreceptoren

1. Inhalation von CO₂ - Erregung aller chemosensiblen Receptoren

Der systemische Anstieg des pCO₂ soll alle chemosensiblen Receptoren zur Auslösung folgender Reflexreaktion anregen: Blutdruckanstieg, Bradykardie und Hyperpnoe. Bei 3 Tieren wurde durch CO₂-Inhalation der pCO₂ im arteriellen Blut von durchschnittlich 40 mm Hg auf 80 mm Hg erhöht. Der pO₂ blieb in etwa konstant. Die Reflexreaktion vor Ketanseringabe wurde mit der nach Ketanseringabe verglichen.

1.1. Kontrolle

Bei den Tieren löste die Inhalation von CO₂ innerhalb von 12 bis 34 sec folgende Reaktion aus:

Der Blutdruck stieg bei allen Tieren um durchschnittlich 23 % an, begleitet von einer deutlichen Hyperpnoe, die 1 - 2 min anhielt.

Die Herzfrequenz nahm mit Beginn der Atemreaktion um durchschnittlich 23 % ab.

1.2. Ketanserin

Nach Ketanserin (0,25 - 2,25 mg / kg Gesamtdosis) stieg der Blutdruck durch die CO₂-Inhalation ebenfalls nach 12 - 34 sec bei allen Tieren um durchschnittlich 22 %, Herzfrequenz und Atmung reagierten wie in der Kontrollsituation.

2. Injektion von venösem Blut in die Aa. carot. comm. - Erregung der Chemoreceptoren im Glomus carot.

Die Injektion von venösem Blut in die Aa. carot. comm. reizt die Chemoreceptoren im Glomus carot., wobei folgende Reflexreaktion zu erwarten ist: Blutdruckanstieg, Hyperpnoe und Bradykardie. Dieser Test wurde bei 10 Tieren durchgeführt. Die Wirkungen dieser Injektionen vor und nach Ketanserin wurden miteinander verglichen.

2.1. Kontrolle

Auf die Injektion von venösem Blut setzte bei 9 Tieren nach 0 bis 1 sec eine Hyperpnoe ein, die 30 - 60 sec anhielt, wobei sich bei 4 Tieren zum Zeitpunkt des reflektorischen Blutdruckmaximums (s.u.) eine Hypopnoe anschloß. Bei einem Tier blieb die Atmung konstant.

Die Herzfrequenz änderte sich bei 3 Tieren nicht, bei 4 Tieren nahm sie ab, und 3 Tiere reagierten während der 2 Kontrollinjektionen unterschiedlich: das erste Mal keine Änderung und das zweite Mal eine Bradykardie. Die Frequenz fiel durchschnittlich um 5 - 10 % unter den Ausgangswert.

Bei allen Tieren stieg der Blutdruck um durchschnittlich 21% an.

Bei Umgehen des Karotissinus durch Verschieben von Kanülen über den Glomus carot. hinaus (1 Tier) oder bei Lokalanästhesie im Bereich der A. carot. interna (1 Tier) reagierten Atmung, Blutdruck und Herzfrequenz weder vor noch nach Ketanseringaben auf die Injektion von venösem Blut in die Karotiden.

2.2. Ketanserin

Mit steigenden Ketanserindosen (0,25 - 2,25 mg / kg) blieb die Atemreaktion bei allen Tieren erhalten, bis auf die Tiere, die beim Blutdruckmaximum mit einer Hypopnoe reagierten. Diese zeigten nur noch eine Hyperpnoe (3 Tiere) bzw. keine Atemreaktion mehr (1 Tier).

Bei 6 Tieren änderte sich die Herzfrequenz während der Injektion von venösem Blut nicht, 2 Tiere wiesen weiterhin eine Bradykardie auf und bei einem Tier traten weiterhin beide Varianten auf. Die Werte der Blutdruckänderung vor und nach Ketanseringabe waren ähnlich.

2.3. Ventrikelperfusion

2 Tieren wurde Ketanserin nicht systemisch i.v., sondern durch die Hirnventrikel (74 µg / kg min) perfundiert. Die Reflexreaktionen auf die Injektion von venösem Blut vor und nach Ketanseringabe in die Hirnventrikel waren identisch mit denjenigen, die vor und nach Ketanserin i.v. beobachtet wurden.

Arterielle Baroreceptoren

1. Noradrenalinstoßinjektion - Erregung aller arteriellen Baroreceptoren

Noradrenalin bewirkt aufgrund seiner sympathomimetischen Eigenschaft eine Herzfrequenzsteigerung und einen Blutdruckanstieg durch periphere Vasokonstriktion. Dabei werden alle arteriellen Baroreceptoren belastet. Der intakte Organismus reagiert mit folgenden Reflexreaktionen: Der noradrenerge Blutdruckanstieg setzt sich weniger stark durch, weil ihn die sofort einsetzenden regulierenden Mechanismen hemmen und schnell wieder auf das Ausgangsniveau senken, der noradrenergen Tachykardie wird eine reflektorische Bradykardie entgegenwirken, begleitet von einer Reflexhypopnoe. 18 Tieren wurde vor und nach Ketanerinapplikation Noradrenalin in Dosen zwischen 2,2 und 5,5 $\mu\text{g} / \text{kg}$, d.h. durchschnittl. 4,3 $\mu\text{g} / \text{kg}$ i.v. innerhalb von 4 sec schnell injiziert, und die Kreislaufgrößen wurden verglichen.

1.1. Kontrolle

Bei allen 18 Tieren kam es durch die Noradrenalininjektion zu einer Abnahme der Atemströmung, die sich bei der Mehrzahl der Tiere zu einer Apnoe entwickelte. Diese Atemreaktion setzte während des Blutdruckanstieges ein, d.h. nach ca. 8 - 20 sec, und hielt ca. 1 min an.

Bei 12 Tieren trat zum Zeitpunkt des Blutdruckmaximums eine Bradykardie auf, bei 2 Tieren kam es zu keiner Pulsänderung, und in 4 Versuchen war die Bradykardie sogar so stark, daß der Meßbereich der Registriergeräte unterschritten wurde und die Versuche dadurch für die Auswertung der Herzfrequenz unbrauchbar wurden.

Der Karotisdruk, der nur bei den 5 Tieren mit Karotisperfusion registriert wurde, verhielt sich bei der Mehrzahl der Tiere nach Noradrenalin-Stoßinjektion wie folgt:

Gleichzeitig mit dem Blutdruckanstieg, d.h. nach 8 - 14 sec, stieg auch der Perfusionsdruck in den Karotiden an. Aber bereits kurz nach dem Anstieg fiel er parallel zum Blutdruck wieder auf das Ausgangsniveau zurück (siehe auch Abb.5). Die periphere vasokonstriktorische Wirkung des Noradrenalins, die erst nach der Fließzeit von 15 - 30 sec zu erwarten gewesen wäre, blieb aus.

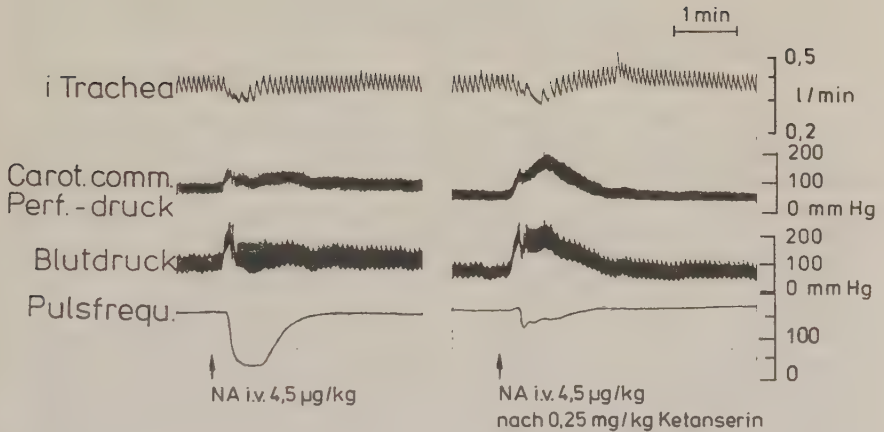


Abb.5: Hemmung der Kreislaufregulation während einer Noradrenalin-Stoßinjektion durch Ketanserin. Registriert wurden die Luftströmung in der Trachea (= i Trachea), der Druck in der A. carot. comm. (Perf.-druck), der Blutdruck und die Pulsfrequenz. Vor Ketanserin (links, Kontrolle) wird der durch Noradrenalin ausgelöste Blutdruckanstieg in kurzer Zeit reflektorisch wieder auf den Ausgangswert gesenkt, begleitet von einer Reflexbradykardie und Reflexhypopnoe. Nach 0.25 mg Ketanserin / kg (rechts) ist die Reflexreaktion des Blutdrucks und der Herzfrequenz deutlich vermindert, die Reflexhypopnoe bleibt dagegen gleich.

Nach einer Latenzzeit von 6 - 12 sec nach Noradrenalinstoßinjektion stieg bei allen 18 Tieren der Blutdruck um durchschnittlich 64 % steil an, um dann unterschiedlich stark und schnell innerhalb von 60 - 90 sec auf das Ausgangsniveau reguliert zu werden (siehe auch Abb.5).

In Tabelle 1 wurden folgende Blutdruckwerte verglichen: Blutdruckwerte der beiden Kontrollinjektionen 60 sec bzw. 90 sec nach Noradrenalingabe (die Zeit, die zwischen den beiden Kontrollinjektionen lag, betrug durchschnittl. 49 min) und die Werte der zweiten Kontrollinjektion mit den Werten nach der ersten Ketanseringabe (durchschnittl. 0,35 mg/kg) ebenfalls 60 sec bzw. 90 sec nach der Noradrenalinapplikation (die Zeit zwischen der 2.Kontrollinjektion und der 1.Noradrenalingabe unter Ketanserin betrug durchschnittl. 43 min). Die Werte der Kontrollen sind ähnlich bzw. unterscheiden sich nicht signifikant, erst unter Ketanserin treten signifikante Änderungen auf. Ein Einfluß der Narkose auf die Kreislaufreaktivität konnte somit ausgeschlossen werden (siehe auch S.44).

Tabelle 1: Blutdruckreaktion unter Noradrenalin (4,3 µg / kg i.v.). Zwischen den beiden Kontrollen besteht kein signifikanter Unterschied. Durch Ketanserin wird der Blutdruckwert, gemessen 60 bzw. 90 sec nach Noradrenalininjektion, signifikant höher, das heißt, der Blutdruck kehrt nicht mehr auf seinen Ausgangswert zurück. Der Mittelwert ($\bar{x}$) ist in $\Delta\%$ bezogen auf den Ausgangswert angegeben. n = 15.

	Ausgangs- blutdruck in mm Hg	60 sec $\bar{x}$	SE	90 sec $\bar{x}$	SE
1.Kontrolle	105	18	11,7	-3	6.9
2.Kontrolle	108	11	11.3	-2	5.3
nach 0.35mg/kg Ketanserin	86	63	25.5 *	43	17.3 *

1.2. Ketanserin

Nach systemischer Ketanserinapplikation (0,25 - 1,25 mg / kg) erschien die Atemwirkung in der Intensität nicht gemindert und zeitlich etwas verlängert.

Die reflektorische Pulsreaktion war erst ab einer Gesamtdosis von mehr als 0,5 mg / kg Ketanserin signifikant reduziert (Tab.2).

Unter Ketanserin steigerte Noradrenalin den Karotisdruck deutlich und schon nach 0,25 mg Ketanserin / kg Gesamtdosis signifikant (Tab. 3). Es kam durch die Noradrenalininjektion zu einem verstärkten Blutdruckanstieg (s.u.), womit sich auch der passive Druckanstieg erhöhte (siehe Abb.5). Auch die aktive Gegenregulierung wurde vermindert (die direkte vasokonstriktorische noradrenerge Eigenwirkung nach Ablauf der Fließzeit ist deutlich zu erkennen). Somit erklärt sich die massive und hochsignifikante Perfusionsdrucksteigerung durch Noradrenalin unter Ketanserin, verglichen mit den Kontrollinjektionen.

Tabelle 2: Einfluß von Ketanserin auf die durch Noradrenalin (4,3 µg / kg i.v.) ausgelöste Reflexbradykardie. Ab einer Ketanserindosis von 0.5 mg / kg i.v. b.z.w. 40 mg / kg i.c.v. ist die Reflexbradykardie signifikant geringer. Der Mittelwert ($\bar{x}$) ist in $\Delta\%$ bezogen auf den Ausgangswert angegeben. n = 14.

	Ausgangs- wert	$\bar{x}$	SE	
Kontrolle	142	-50	5.4	
0.5m/kg Ket.	138	-38	6.9	n.s.
Kontrolle	156	-53	8.0	
1.25mg/kg Ket.	128	-31	9.5	*
Kontrolle	169	-30	7.1	
Ket. i.c.v. 40-70mg/kg min	135	-20	5.5	*

Tabelle 3: Einfluß von Ketanserlin auf die Reaktion des Karotisdruckes ausgelöst durch Noradrenalin (4,3 µg / kg i.v.). Der Anstieg des Karotisdruckes wird sowohl durch intravenöse als auch durch intracerebroventrikuläre Gabe von Ketanserlin signifikant verstärkt. Der Mittelwert ($\bar{x}$) ist der Maximalwert, angegeben in $\Delta\%$ bezogen auf den Ausgangswert. n = 5.

	Ausgangs- wert in mm Hg	$\bar{x}$	SE
Kontrolle	76	65	18.5
0.5mg/kg Ket.	55	116	24.3 *
Kontrolle	87	32	6.6
1.0mg/kg Ket.	62	85	9.0 ***
Kontrolle	79	68	8.2
Ket. i.c.v. 40-70mg/kg min	58	122	17.4 *

Tabelle 4: Blutdruckmaxima unter Noradrenalin (4,3 µg / kg i.v.). Vergleich zwischen absoluten und relativen Werten. n = 18

	Ausgangs- blutdruck in mm Hg	absoluter $\bar{x}$ in mm Hg	SE		relativer Anstieg $\bar{x}$ in %	SE	
Kontrolle	103	151	8.9		64	6.3	
0.25mg/kg Ket.	92	162	16.1	n.s.	89	18.9	*
0.5mg/kg Ket.	79	144	13.2	n.s.	82	10.7	*
1.0mg/kg Ket.	63	129	6.7	*	122	29	**

Der Blutdruck stieg jetzt in zwei Phasen an:

Nach einem ersten, steilen Anstieg folgte ein weiterer, aber deutlich flacherer Anstieg. Dies wird an folgenden Beispiel gezeigt:

			AW	MAX	Diff.	$\Delta p/\Delta t$
			in mm Hg		mmHg	
Kontrolle	in 5 sec	von	133	auf 162	29	5,8
0,25 mg Ket./kg	7 sec		112	128	17	2.5
0,50 mg Ket./kg (1.Phase)	8 sec		80	110	30	3.7
und in der 2.Phase	in 22 sec	von	110	auf 118	8	0.4
sind insgesamt	30 sec				38	
0,75 mg Ket./kg (1.Phase)	6 sec		73	107	34	5.7
und in der 2. Phase	in 14 sec	von	107	auf 115	8	0.6
sind insgesamt	20 sec				42	
1,0 mg Ket./kg (1.Phase)	9 sec		67	98	31	3.5
und in der 2.Phase	in 17 sec	von	98	auf 128	30	1.8
sind insgesamt	26 sec				61	

Durch den zweiten, flachen Anstieg wurde die Zeit bis zum Erreichen des Maximums unter Ketanserine von 10 sec in den Kontrollgaben auf 16,5 sec verlängert.

Zu erkennen ist, daß der relative Betrag des Blutdruckanstiegs mit steigender Ketanserindosis größer wird, der absolut höchste Wert jedoch in den Kontrollen erreicht wurde (Tab.4). Ursache dafür ist, daß Ketanserine den Blutdruck senkt und somit der Ausgangsblutdruck vor Noradrenalingabe niedriger liegt.

Für die weitere quantitative Auswertung der Blutdruckreaktion auf die Noradrenalininjektion wurde die Differenz zwischen Ausgangswert und dem 60-sec- bzw. 90-sec-Wert gebildet und mit dem Ausgangswert in Beziehung gesetzt (Δ = %-Angabe).

Der 60-sec-Wert wurde mit steigender Ketanseringesamtdosis signifikant größer, der 90-sec-Wert ebenfalls, aber erst ab einer Gesamtdosis von 0,5 mg / kg ist die Steigerung signifikant (Tab.5 und Abb. 6).

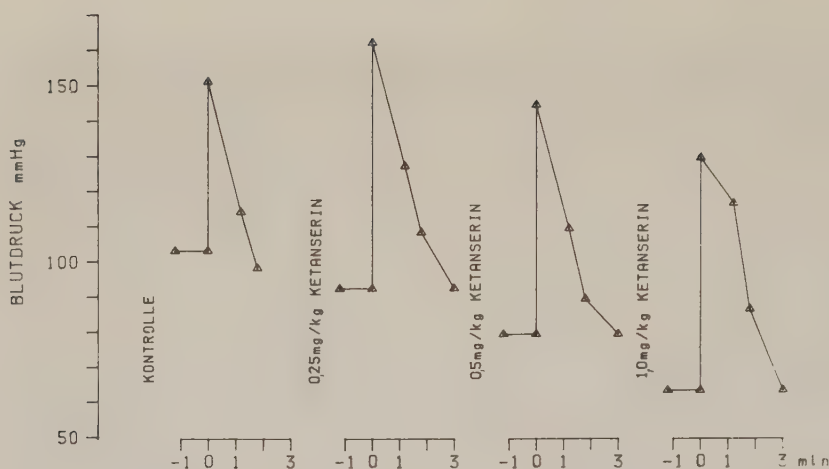


Abb.6 und Tab.5: Verlängerung der Noradrenalin-Wirkung durch Ketanserin. Dargestellt ist die Blutdruckreaktion während einer Noradrenalin-Stoßinjektion (4,3 μg / kg) vor (Kontrolle) und nach Ketanserin in steigenden kumulativen Dosen. Der Blutdruckanstieg durch Noradrenalin setzt auch unter Ketanserin etwa gleich rasch ein, dagegen klingt die Wirkung mit steigenden Dosen von Ketanserin langsamer ab, das heißt, die Kreislaufregulation wird gehemmt. Die Blutdruckwerte sind in der Abbildung in Absolutwerten angegeben, in der Tabelle als $\Delta\%$ bezogen auf den Ausgangswert.

	Ausgangs- blutdruck in mm Hg	60 sec		90 sec	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Kontrolle	111	13	8.7	1	6.7
0.25mg/kg Ket.	92	43	13.5 *	22	13.4
Kontrolle	105	4	6.0	7	4.4
0.5mg/kg Ket.	79	40	8.6 **	16	13.0
Kontrolle	100	11	13.7	-4	5.7
1.0mg/kg Ket.	63	101	30.7 **	48	22.3 *

7 Tieren wurde 30 - 50 min nach Ketanserinapplikation nochmals Noradrenalin i.v. gegeben. Nach dem Blutdruckanstieg wurde das Ausgangsniveau wieder schneller erreicht. Die 60-sec- bzw. 90-sec-Blutdruckwerte der Noradrenalininjektion 30 - 50 min nach Ketanseringabe sind signifikant niedriger als die Werte bei Noradrenalininjektion 5 - 20 min nach Ketanseringabe (Tab. 6). Daraus folgt, daß die reflektorische Gegenregulation 30 - 50 min nach Ketanseringabe wieder verstärkt einsetzte. Vergleicht man die Blutdruckreaktion der Kontrollinjektionen mit den Werten 30 - 50 min nach einer Ketanseringabe, sind keine signifikanten Unterschiede mehr festzustellen (Tab. 6).

Tabelle 6: Nachlassen der hemmenden Wirkung auf die Kreislaufregulation durch Ketanserin (s.o.), ausgelöst durch Noradrenalin (4,3 µg / kg i.v.). Der Mittelwert ($\bar{x}$) ist in Δ% bezogen auf den Ausgangswert angegeben und wurde 60 min nach Noradrenalininjektion gemessen. n = 7.

	Ausgangs- blutdruck in mm Hg	$\bar{x}$	SE	
NA vor Ket. (Kontrolle)	98	50	21.0	
NA 5-20 min nach Ket.	81	106	30.4	n.s.
NA 30-50 min nach Ket.	94	63	18.2	

1.3. Noradrenalinstoßinjektion nach Ausschaltung der arteriellen Barorezeptoren

Bei 4 Tieren wurde im Anschluß an die systemische Barorezeptorenbelastung der N. vagus durchtrennt und anschließend eine Lokalanästhesie im Bereich des Karotissinus gesetzt. Auf diese Weise waren alle afferenten Nervenbahnen der arteriellen Barorezeptoren zum ZNS unterbrochen. Alle Tiere standen unter dem Einfluß von Ketanserine (0,25 - 1,0 mg / kg).

Nach Lokalanästhesie und Vagotomie blieb bei zwei Tieren die Atmung während der Blutdrucksteigerung konstant. Bei 2 Tieren setzte jedoch eine Hypopnoe ein, die aber erst 20 sec später begann. Die reflektorische Bradykardie trat nicht mehr auf, statt dessen bei allen Tieren eine Tachykardie, die durch die Noradrenalineigenwirkung hervorgerufen wurde. Der Karotisdruck- und der Blutdruckanstieg durch Noradrenalin waren so hoch, daß nach 90 sec der Blutdruck immer noch um 124 % über dem Ausgangswert lag (bei den Kontrollen um durchschnittl. 1,3 %). Siehe auch Tab.7.

1.4. Noradrenalinstoßinjektion bei ventrikelperfundierten Tieren

Bei 6 Tieren erfolgte nach den Kontrollinjektionen von Noradrenalin eine Ketanserineperfusion (40 - 140 µg / kg min) durch die Hirnventrikel. Atmung, Puls und Blutdruck verhielten sich wie bei Tieren unter systemischem Ketanserin einfluß.

Tabelle 7: Einfluß einer Lokalanästhesie (LA) des Karotissinus mit Xylocain^R und Vagotomie (V) auf die Blutdruckreaktion, ausgelöst durch Noradrenalin (4,3 µg / kg i.v.). Die Lokalanästhesie und die Vagotomie bringen die Kreislaufregulation fast völlig zum Erliegen, so daß die Blutdruckwerte 60 bzw. 90 sec nach Noradrenalininjektion sich hochsignifikant von den Kontrollwerten und den Blutdruckwerten unter Ketanserlin (0.25 - 1.0 mg / kg) vor LA unterscheiden. Der Mittelwert ($\bar{x}$) ist der Blutdruckwert angegeben in Δ% bezogen auf den Ausgangswert. n = 4.

	Ausgangs- blutdruck in mm Hg	60 sec		90 sec	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
NA ohne Ket. (Kontrolle)	110	25	10.7	15	14.8
NA mit Ket. vor LA	103	42	13.6 *	30	12.3 *
NA mit Ket. mit LA	75	152	34.2 **	125	29.1 **
NA mit Ket. mit LA u. V	78	155	44.3 **	124	35.2 **

2. Systemische Entlastung durch eine Isoprenalinstoßinjektion - Entlastung aller arteriellen Barorezeptoren

Durch die β -mimetische Eigenwirkung des Isoprenalins sinkt der Blutdruck, und die arteriellen Barorezeptoren werden entlastet. Reflektorisch sollen Blutdruck, Herzfrequenz und Atemströmung ansteigen.

In 2 Versuchen wurde vor und nach Ketanseringabe (0.08 bis 0.3 mg / kg) eine Isoprenalinstoßinjektion (4,5 μ g/kg) gegeben.

2.1. Kontrollen

Bei beiden Tieren fiel der Blutdruck um durchschnittl. 38 % ab. 40 sec nach der Isoprenalininjektion lag der Blutdruck nur noch 21 % unter dem Ausgangswert, nach 60 sec nur noch 11 %. Gleichzeitig mit dem reflektorischen Wiederanstieg des Blutdrucks setzte bei beiden Tieren eine Hyperpnoe für ca. 1 min ein. Die gleichzeitig mit den Blutdruckabfall auftretende Tachykardie ist zur Beurteilung der Reaktivität nicht geeignet, da die positiv chronotrope Eigenwirkung des Isoprenalins von der reflektorischen Tachykardie nicht zu unterscheiden ist.

2.2. Ketanserin

Der durch Isoprenalin hervorgerufene Blutdruckabfall wurde mit steigender Ketanserindosis stärker, der reflektorische Wiederanstieg verzögert. Die reflektorische Hyperpnoe ließ sich durch Ketanserin nicht verändern.

3. Karotissinusbelastung

Auf die Druckerhöhung in der A. carot. comm. ist, ausgehend von den Barorezeptoren des Karotissinus, folgende Reflexreaktion zu erwarten: Blutdruckabfall, Bradykardie und Hypopnoe.

Bei 12 Tieren wurde eine Karotissinusbelastung vor und nach Ketanserin (0.25 - 1.0 mg / kg) durchgeführt. Die Belastung wurde durch Injektion von arteriellem Blut unter Druck (200-250 mm Hg) in die Aa. carot. comm ausgelöst. Die Injektion dauerte ca. 10 sec.

3.1. Kontrollen

Bei allen 12 Tieren nahm die Atemströmung ab. Diese Hypopnoe setzte sofort ein und dauerte ca. 1 min. Die Herzfrequenz fiel bei 8 Tieren sofort um durchschnittl. 22 % unter den Ausgangswert, bei 2 Tieren blieb sie konstant, und bei 2 Tieren stieg sie um durchschnittl. 7,3 % an und erreichte in allen Fällen nach einigen Sekunden wieder das Ausgangsniveau.

In allen Versuchen trat auf die Druckbelastung sofort ein mehr oder weniger stark ausgeprägter Blutdruckabfall von durchschnittlich 20,5 % auf, der ca. 7 sec dauerte, worauf der Blutdruck wieder auf das Ausgangsniveau anstieg.

3.2. Ketanserin

Ketanserin hatte auf die reflektorische Atemreaktion während einer Karotissinusbelastung keinen Einfluß. Bei Puls und Blutdruck konnten nach Ketanserin zwei Reaktionsmuster beobachtet werden:

1. Mit steigender Ketanserindosis wurde in 6 Fällen die reflektorische Blutdruck- und Pulsreaktion stark gemindert oder verschwand ganz (Tab. 8, Abb. 7).

2. Mit steigender Ketanserindosis sank bei 3 Tieren der Blutdruck langsamer, so daß er das Minimum später erreichte (Tab 9).

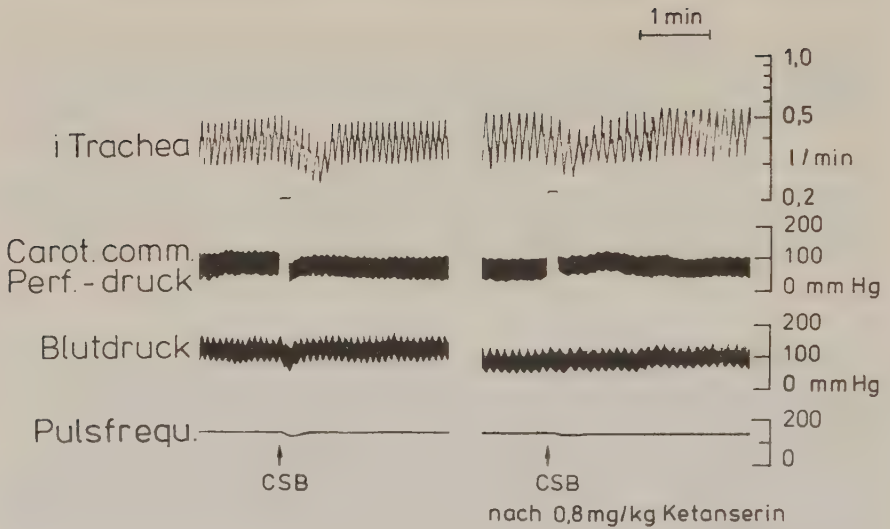


Abb.7: Partielle Hemmung des Karotissinusreflexes durch Ketanserin. Registriert wurden die Luftströmung in der Trachea (= i Trachea), der Druck in den Karotiden (Perf.-druck), der Blutdruck und die Pulsfrequenz. Belastet man den Karotissinus (CSB) durch Injektion von arteriellem Blut unter einem Druck von 250 mm Hg (siehe Perf.druck), fällt bei Tieren ohne Ketanserin (links, Kontrolle) reflektorisch der Blutdruck, die Atemströmung in der Trachea und die Herzfrequenz. Nach 0.8 mg Ketanserin / kg (rechts) sind Puls- und Blutdruckreaktion deutlich vermindert, die Atemreaktion ist unverändert erhalten geblieben.

Tabelle 8: Einfluß von Ketanserin auf die reflektorische Blutdruckreaktion während einer Karotissinusbelastung. Der reflektorische Blutdruckabfall wird durch Ketanserin signifikant verringert. Der Mittelwert ($\bar{x}$) ist in $\Delta\%$ angegeben, bezogen auf den Ausgangswert. n = 6.

	Ausgangs- blutdruck in mm Hg	$\bar{x}$	SE	
Kontrolle	85	-22	5.6	
0.5mg Ket./kg	67	-7	6.2	**
Kontrolle	89	-25	5.5	
1.0mg Ket./kg	64	-13	3.9	*

Tabelle 9: Einfluß von Ketanserin auf die reflektorische Blutdruckreaktion während einer Karotissinusbelastung. Der Mittelwert ($\bar{x}$) bedeutet die Zeit in sec, die ablief, bis das reflektorische Blutdruckminimum erreicht wurde. Durch Ketanserin wird die Zeitspanne signifikant verlängert. n = 5.

	$\bar{x}$	SE	
Kontrolle	7.1	0.48	
0.25mg Ket./kg	10.8	0.47	***
0.5mg Ket./kg	13.0	0.73	***
1.0mg Ket./kg	14.3	1.12	***

Bei 2 Tieren war sowohl eine deutliche Verminderung der Blutdruck- und Pulsreaktion als auch eine zeitliche Verzögerung festzustellen.

Bei einem Tier wurde die Blutdruckreaktion atypisch verstärkt.

In Tabelle 10 wurden die reflektorischen Blutdruckreaktionen während der beiden Kontrollen, die wir bei 8 Tieren vor Ketanserin durchgeführt haben, miteinander verglichen. Diese Werte sind fast identisch. Wenn aber die Blutdruckwerte der zweiten Kontrolle mit den Werten unter der ersten Ketanseringabe (durchschnittl. 0,4 mg / kg) verglichen werden, zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied.

2.6. Karotissinusbelastung bei einem ventrikelperfundierten Tier

Auch hier war nach Ketanserin (45-72 μg / kg min) der reflektorische Puls- und Blutdruckabfall ganz verschwunden bei unverändert erhalten gebliebener Hypopnoe.

Tabelle 10: Karotissinusbelastung unter Ketanserin. Zwischen den beiden Kontrollen besteht kein signifikanter Unterschied. Durch Ketanserin (0.4 mg / kg) wird der reflektorische Blutdruckabfall signifikant geringer, das heißt, die Kreislaufregulation wird gehemmt. Der Mittelwert ($\bar{x}$) ist in $\Delta\%$ angegeben und bezogen auf den Ausgangswert. n = 8.

	Ausgangs- blutdruck in mm Hg	$\bar{x}$	SE	
1.Kontrolle	90	-25	6.9	
2.Kontrolle	85	-25	5.3	
nach 0.4mg Ket. / kg	70	-8	6.5	**

4. Karotissinusentlastung

Senkt man den arteriellen Druck in der A. carot. comm., so ist zu erwarten, daß die Baroreceptoren im Karotissinus folgende Gegenregulationen vermitteln: Blutdruckanstieg, Tachykardie und Hyperpnoe.

Die Karotissinusentlastung durch Abklemmen der Karotiden oder Abstellen der Perfusionspumpe für 10 sec wurde bei 8 Tieren durchgeführt, und die Kreislaufgrößen vor und nach Ketanserin (0,25 - 1,0 mg / kg) wurden verglichen. Bei 2 von diesen 8 Tieren wurde gleichzeitig mit den Aa. carot. comm. die Vertebralarterie perfundiert, und während der Karotissinusentlastung wurden beide Perfusionspumpen für 10 sec abgestellt.

4.1. Kontrollen

Bei allen 8 Tieren stieg der Blutdruck während der Karotissinusentlastung im Durchschnitt sofort um 24 % an. Bei 4 Tieren blieb sowohl die Atmung als auch die Herzfrequenz konstant. Bei den restlichen 4 Tieren trat gleichzeitig mit dem Blutdruckanstieg eine Bradykardie von durchschnittl. 13 % ein, begleitet von einer Hyperpnoe.

4.2. Ketanserin

Unter Ketanserin müssen zwei Reaktionsgruppen unterschieden werden:

A: bei 4 Tieren (darunter 2 vertebralisperfundierten Tieren) wurde die reflektorische Hypertension verstärkt oder gleich stark ausgebildet. Diese Tiere reagierten vor Ketanseringabe mit einer Bradykardie und Hyperpnoe, die auch unter Ketanserin in gleicher Intensität festzustellen waren. 3 Tiere dieser Gruppe (darunter die beiden vertebralisperfundierten Tiere) zeichneten sich dadurch aus, daß während der Karotissinusentlastung der Druck im Karotissinusgebiet auf nahezu 0 mm Hg absank.

B: bei 4 Tieren, darunter einem Tier, dem Ketanserin durch die Hirnventrikel perfundiert wurde ($72 \mu\text{g} / \text{kg min}$), war der reflektorische Blutdruckanstieg deutlich abgeschwächt (Tab. 11). Auch hier blieben Herzfrequenz und Atmung wie bei den Karotissinusentlastungen vor Ketanserin konstant. Bei diesen 4 Tieren blieb nach Abklemmen der Karotisringe ein Karotisdruk von 30 mm Hg erhalten.

Faßt man die Werte der reflektorischen Blutdruckreaktionen auf Karotissinusentlastung unter Ketanserin zusammen, so stellt man fest, daß nach statistischer Berechnung keine Änderung der Reaktion stattgefunden hat (Tab. 11). Betrachtet man nur die Werte der Gruppe B, so hat Ketanserin den reflektorischen Blutdruckanstieg signifikant gehemmt. Die Zeit für den Blutdruckanstieg betrug in den Kontrollen 15 sec, unter Ketanserin 16 sec.

Tabelle 11: Reflektorischer Blutdruckanstieg während einer Karotissinusentlastung. Unter Berücksichtigung aller Versuchsergebnisse ($n = 8$) hat unter Ketanserin keine Änderung der Blutdruckreaktion stattgefunden. Bei den Tieren der Gruppe B hingegen ($n = 4$) ist die reflektorische Blutdruckreaktion signifikant verringert. Der Mittelwert ($\bar{x}$) ist in $\Delta\%$ angegeben, bezogen auf den Ausgangswert (AW). $n = 8$.

	n = 8			n = 4		
	AW	$\bar{x}$	SE	AW	$\bar{x}$	SE
	in mm Hg			in mm Hg		
Kontrolle	100	25	3.6	108	25	4.4
mit Ket.	78	25	7.8	75	13	3.4 *
0.25-1mg/kg						

Volumen - und Barorezeptoren im Niederdrucksystem

Infolge der Druckerniedrigung durch Blutentzug in der V. cava wird das Blutvolumen im rechten Herzen, damit die Vorspannung des Herzmuskels und letztlich auch der arterielle Blutdruck vermindert. Es ist zu erwarten, daß auf diese spontane Drucksenkung eine gegenregulatorische Herzfrequenzsteigerung, Hyperpnoe und eine Druckerhöhung im venösen wie im arteriellen System erfolgen. Eine Blutreinjektion, die von einem spontanen Blutdruckanstieg begleitet wird, soll die gegenteiligen Reflexreaktionen auslösen

Die "orthostatische" Belastung durch Blutentzug und die Entlastung durch Blutreinjektion im herznahen Bereich der V. cava caud. wurden bei 8 Tieren vor und nach Ketanseringaben (0.25 bis 1.25 mg / kg) durchgeführt.

1. Blutentzug, Abnahme des intrathorakalen Blutvolumens

1.1. Kontrollen

Auf den Blutentzug reagierten 7 Tiere mit einer Erhöhung der Atemströmung, die nach 0 - 6 sec eintrat und 30 - 60 sec dauerte. Nur bei einem Tier blieb die Atemreaktion aus.

5 Tiere wiesen die erwartete Pulsreaktion auf: paralleler Anstieg zum reflektorischen Blutdruckanstieg. Bei 2 Tieren änderte sich der Puls nicht, und bei 1 Tier senkte sich die Herzfrequenz gleichzeitig mit dem spontanen Blutdruckabfall und blieb auf dem erniedrigten Niveau (siehe Abb. 8).

Der Blutdruck fiel zunächst durch den raschen Blutentzug um durchschnittl. 29% unter den Ausgangswert ab (diese schnell einsetzenden Blutdruckreaktionen werden im folgenden Text als spontane Blutdruckreaktionen bezeichnet). Das Blutdruckminimum wurde nach ca. 10 sec erzielt. Dann setzte der reflektorische Blutdruckanstieg um durchschnittl. 23 % ein, der seinen Höhepunkt innerhalb von 8 sec erreichte.

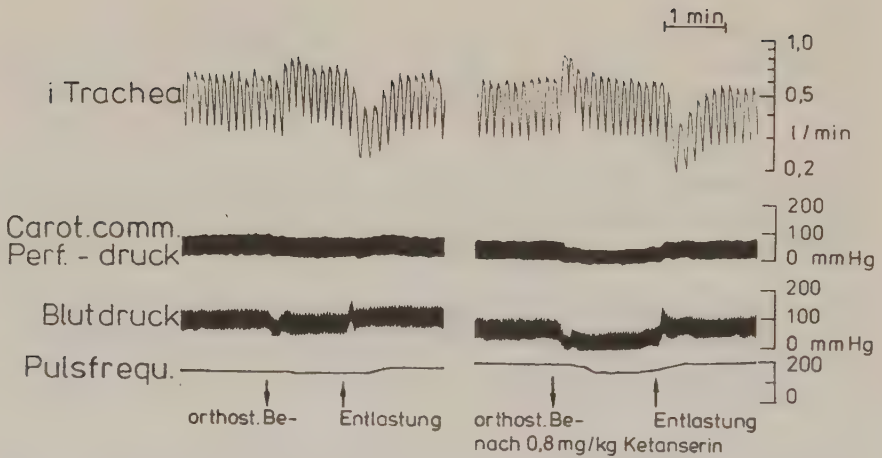


Abb.8: Partielle Hemmung der "orthostatischen Regulation" durch Ketanserin. Registriert wurden die Luftströmung in der Trachea (= i Trachea), der Druck in den Karotiden (Perf.-druck), der Blutdruck und die Herzfrequenz. In der Kontrollreaktion vor Ketanserin (links) sinkt durch den raschen Blutentzug von 10 ml venösem Blut aus der V. cava (entspricht einer orthostatischen Belastung) der Blutdruck kurzzeitig ab (= spontane Reaktion). Die sofort einsetzende Regulation ist erkennbar durch den Blutdruck-Wiederanstieg und die Hyperpnoe. Durch die rasche Blutreinjektion von 10 ml venösem Blut in die V. cava (entspricht einer orthostatischen Entlastung) steigt der Blutdruck erst spontan an und wird dann rasch wieder auf den Ausgangswert gegenreguliert, begleitet von der Reflexhypopnoe. Nach 0.8 mg Ketanserin / kg (rechts) sind die spontanen Blutdruckreaktionen vergleichbar mit jenen in den Kontrollen. Die regulatorischen Blutdruckreaktionen hingegen sind deutlich vermindert. Unbeeinflusst bleibt die Atemreaktion.

1.2. Ketanserin

Die Atemreaktion auf den "orthostatischen" Blutentzug blieb bei allen Tieren unverändert erhalten.

Unter Ketanserin war bei 4 Tieren keine Pulsreaktion mehr festzustellen, ein Tier zeigte nach wie vor eine Tachykardie. Bei 3 Tieren fiel der Puls parallel zum spontanen Blutdruck und stieg nur sehr langsam wieder auf das Ausgangsniveau.

Der spontane Blutdruckabfall durch den Blutentzug nahm mit steigender Ketanserindosis signifikant zu (Abb.9). Die für den spontanen Blutdruckabfall benötigte Zeit betrug auch hier 10 sec.

Setzt man den absoluten Betrag des reflektorischen Blutdruckanstiegs in Bezug zur Ketanserindosis, ohne Rücksicht auf den durch Ketanserin verstärkten spontanen Blutdruckabfall, so erscheint dieser mit steigender Ketanserindosis größer und täuscht damit eine gesteigerte Reaktivität vor. Ein realistisches Bild der Reaktivität erhält man, wenn man die Differenz zwischen dem Ausgangswert vor der Blutentnahme und dem Endwert nach dem Reflex vergleicht. Erst jetzt gibt auch die statistische Berechnung wieder, was bei Betrachtung der Originalregistrierung (Abb. 8) sofort ersichtlich wird: Ketanserin blockierte den reflektorischen Blutdruckanstieg (Abb.9, 11). Die Dauer des reflektorischen Blutdruckanstiegs wurde um 2 sec auf 10 sec verlängert.

2. Blutreinjektion, Zunahme des intrathorakalen Blutvolumens -

2.1. Kontrollen

Bei 5 Tieren stellte sich auf die Blutreinjektion eine Hypopnoe ein, die nach 2 - 6 sec begann und 30 - 60 sec anhielt, bei 3 Tieren blieb die Atmung konstant.

Der Puls änderte sich bei 4 Tieren nicht, und bei 4 Tieren trat parallel zum reflektorischen Blutdruckabfall eine Bradykardie auf.

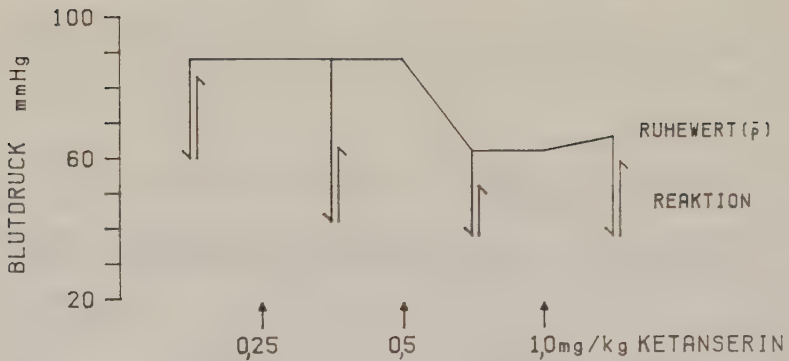


Abb.9: Blutdruckreaktion während eines Blutentzugs von 10 ml venösem Blut aus der V. cava (entspricht einer orthostatischen Belastung). Die durchgezogene Linie stellt jeweils den Blutdruck vor dem Entzug dar, der durch Ketanserin gesenkt wird. Die nach unten gerichteten Pfeile entsprechen dem sofort einsetzenden Blutdruckabfall, die nach oben gerichteten Pfeile dem gegenregulatorischen Blutdruckanstieg. Alle Blutdruckreaktionen werden durch Ketanserin signifikant verändert: der sofort einsetzende Blutdruckabfall wird stärker und der reflektorische Blutdruckanstieg wird schwächer.

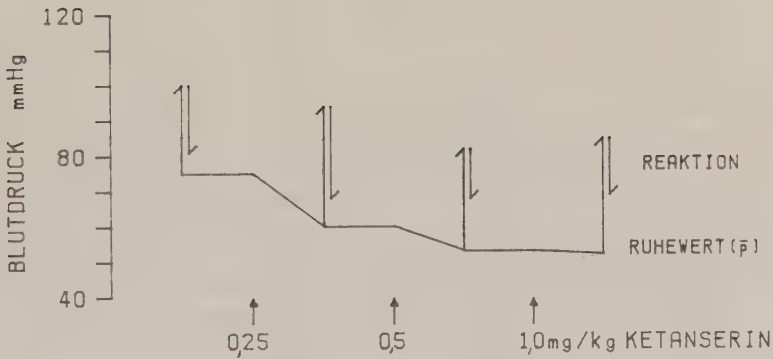


Abb.10: Blutdruckreaktion während einer Reinjektion von 10 ml venösem Blut in die V. cava (entspricht einer orthostatischen Entlastung). Die durchgezogene Linie stellt jeweils den Blutdruck vor der Reinjektion dar, der durch Ketanserin gesenkt wird. Die nach oben gerichteten Pfeile entsprechen dem spontanen Blutdruckanstieg, die nach unten gerichteten Pfeile dem gegenregulatorischen Blutdruckabfall. Durch Ketanserin wird die Differenz zwischen der spontanen Blutdruckreaktion und der gegenregulatorischen Blutdruckreaktion signifikant größer, das heißt Ketanserin reduziert die reflektorische Regulation des Blutdrucks.

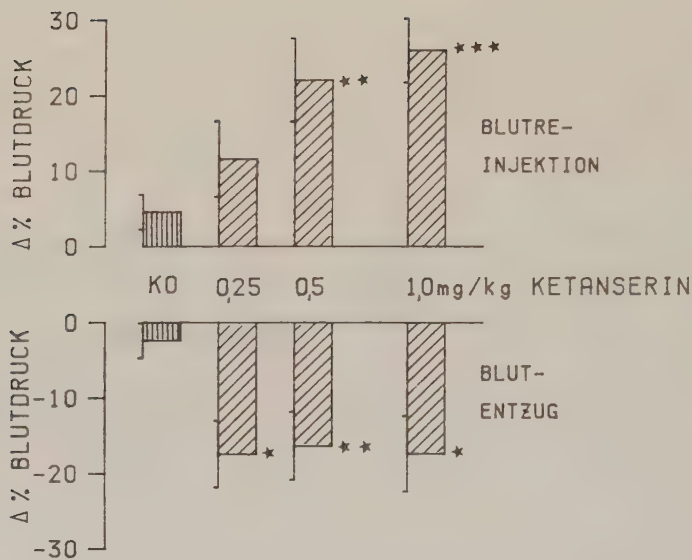


Abb.11: Hemmung der orthostatischen Regulation durch Ketanserin. Dargestellt ist die Differenz zwischen dem Blutdruckwert vor und nach dem Blutentzug (entspricht einer orthostatischen Belastung) bzw. vor und nach einer Blutreinjektion (orthostatische Entlastung) von 10 ml venösem Blut aus der V. cava (= $\Delta\%$). Mit steigenden Ketanserindosen wird diese Differenz signifikant größer, das heißt, Ketanserin hemmt die orthostatische Blutdruckregulation.

Der Blutdruck stieg bei allen Tieren spontan um durchschnittlich 26% an. Der Anstieg dauerte 7 sec. Im Anschluß trat ein reflektorischer Blutdruckabfall um durchschnittlich 21 % ein, der sein Minimum nach 6 sec erreichte.

2.2. Ketanserin

Durch die Blutreinjektion unter Ketanserin verminderte sich bei 7 Tieren nach 0 - 6 sec die Luftströmung in der Trachea für 30 bis 60 sec. Bei 1 Tier blieb die Atmung konstant.

Die Herzfrequenz änderte sich bei 6 Tieren nicht mehr, ein Tier behielt die Bradykardie bei, wenn auch deutlich abgeschwächt. Bei einem Tier erhöhte sich der Puls parallel zum spontanen Blutdruckanstieg.

Bei der Blutreinjektion unter Ketanserin ist zu beachten, daß der Blutdruck vor der Reinjektion mit steigender Ketanserindosis auf ein niedrigeres Niveau abgefallen war. Die Blutentnahme und -reinjektion wurden in ca. 1 - 2minütigem Abstand durchgeführt. Das bedeutet, daß die Blutdruckdifferenz zwischen Ausgangswert und Endwert während des Blutentzugs unter Ketanserin in diesen 1 bis 2 min nicht kompensiert werden konnte. Es wurden alle Daten in $\Delta\%$, bezogen auf den Ausgangswert vor der Blutentnahme, angegeben. Der spontane Blutdruckanstieg wurde ab einer Gesamtdosis von 0,5 mg / kg signifikant höher, verglichen mit den Kontrollen (Abb.10). Die Dauer des Blutdruckanstieges verlängerte sich um 1 sec auf 8 sec. Die Blutdruckdifferenz zwischen dem Ausgangswert vor Reinjektion und dem Endwert des Reflexes nach Reinjektion wurde durch steigende Ketanserindosen signifikant vergrößert (Abb.11). Der reflektorische Blutdruckabfall benötigte 9 sec, um sein Minimum zu erreichen, und war somit um 3 sec langsamer.

3. Vergleich der Blutdruckreaktionen bei Blutentzug und bei Blutreinjektion

Die spontanen Änderungen des Blutdrucks bei Blutentzug und -reinjektion vor Ketanserin sind sehr ähnlich:

spontaner Blutdruckabfall: - 29% (AW 88 mm Hg)

spontaner Blutdruckanstieg: 26% (AW 75 mm Hg)

Die Gegenregulation bei Blutentzug, d.h. der reflektorische Blutdruckanstieg, betrug 23% und dauerte 10 sec, die bei Reinjektion, d.h. der reflektorische Blutdruckabfall, 20% in 7 sec. Das bedeutet, daß die orthostatische Regulation bei der Katze auf Belastung und Entlastung gleich gut reagiert.

Nach Ketanserin war die Zunahme des spontanen Blutdruckabfalls bei Blutentzug stärker als der spontane Blutdruckanstieg bei Reinjektion, das heißt, die Gegenregulation wurde bei Blutentzug schnell und schon bei niedrigen Dosen stark gehemmt, höhere Dosen konnten die Hemmung nicht mehr steigern (Abb.9, 11). Bei Reinjektion wurde mit steigenden Dosen von Ketanserin der reflektorische Blutdruckabfall langsam und stetig gehemmt (Abb.10, 11).

DISKUSSION

Wie die Versuchsergebnisse zeigen, beeinflußt Ketanserin die Reaktivität des Kreislaufs. Die Wirkung auf die Barorezeptoren unterscheidet sich von der auf die Chemorezeptoren. Es muß jedoch auch diskutiert werden, ob das Narkosemittel Chloralose die Kreislaufregulation beeinträchtigt.

Chloralose beeinflußt die Aktivität des Chemoreflexes nicht. Denn wie Heymans (47) und Dripps (56) beschreiben, führt Chloralose bei Katzen keine Änderung der Sensitivität der Chemorezeptoren herbei.

Auch auf die Reflexreaktionen der Niederdruckrezeptoren übt Chloralose keinen Einfluß aus, ganz im Gegensatz zur Barbituratnarkose, wie Gupta et al. (57) am Hund durch wiederholt herbeigeführte schwere Hämorrhagien nachwiesen:

Nicht ohne Probleme ist die Chloralosenarkose für die baroreceptorische Reflextätigkeit. Koppermann et al. (58) verglichen die Reflexreaktion auf systemische Barorezeptorenbelastung durch Noradrenalinstoßinjektion an wachen Hunden mit der an Hunden in Chloralosenarkose (100 - 115 mg / kg i.v.), wobei nur geringe Unterschiede festzustellen waren: in Chloralosenarkose werden in bestimmten Stadien die Norm übersteigende bradykarde Reaktionen beobachtet. Auch während einer Karotissinusbelastung, die Koppermann durch einseitiges Abklemmen der A. carot. comm. erzeugte, blieb selbst in tiefer Chloralosenarkose der Karotissinustlastungsreflex fast unverändert erhalten, und mit abnehmender Narkosetiefe trat sogar eine Steigerung des Reflexerfolges über die Norm ein. Ganz anders verhält es sich unter einer Barbituratnarkose, die den Reflex völlig zum Erliegen brachte. Auch die Arbeitsgruppe Armstrong (59) beschäftigte sich mit der Abhängigkeit der Barorezeptorenaktivität von der Narkose beim Hund. Sie zog aus ihren Ergebnissen den Schluß, daß beim Hund unter Chloralosenarkose die Reflexantwort gesteigert wird.

Heymans (47) berichtete schon 1958 von einer nur bei der Katze vorkommenden eigenartigen Speziespezifität gegenüber Chloralose:

Chloralose reduziert die Barorezeptorensensibilität. Er stützt seine Aussage auf die Ergebnisse von E. Neil (60), der behauptet, daß Chloralose bei der Katze die Sensibilität des Vasomotorenzentrums und der Barorezeptoren im Karotissinus gegenüber intrasinusaler Druckveränderung verringert. Neil (60) narkotisierte die Tiere mit 80 - 100 mg / kg Chloralose intravenös, präparierte den N. glossopharyngicus und den gleichzeitig mit diesem verlaufenden Karotissinusnerv und reizte den Sinusnerv durch elektrische Impulse. Er erzeugte damit aber nur einen Blutdruckanstieg, die Herzfrequenz blieb konstant. Die Atemreaktion war unregelmäßig. Diese Reaktion entspricht in keiner Weise der Reflexreaktion, die bei Reizung des Karotissinusnervs zu erwarten wäre: ein Anstieg der Impulse im Sinusnerv entspricht einer Druckerhöhung im Karotissinus, das heißt Blutdruck, Atemtiefe und Herzfrequenz müßten fallen. Durch eine Druckbelastung von 70 auf 220 mm Hg in einer isolierten Karotissinuspräparation gelang es Neil, bei Katzen in Nembutalnarkose (30 - 40 mg / kg i.p.) einen reflektorischen Blutdruckabfall zu erzeugen, nicht jedoch die erwartete Reflexbradypnoe. Diesen Tieren injizierte er zusätzlich 60 mg Chloralose intravenös, und nach 5 min war der reflektorische Blutdruckabfall stark reduziert, nach 20 min völlig verschwunden. Dieses Ergebnis wird durch eine Originalregistrierung sehr eindrucksvoll demonstriert. Bei genauer Betrachtung ist aber auch zu erkennen, daß der mittlere Blutdruck vor der Chloraloseapplikation etwa 140 mm Hg beträgt, nach der Gabe aber nur noch 90 mm Hg.

Das bedeutet: die Tiere wurden durch die zusätzlich verabreichte Chloralose in eine so tiefe Narkose versetzt, daß eine direkte Depression des Vasomotorenzentrums hervorgerufen wurde. Diese durch zu tiefe Narkose bedingte Kreislaufdepression äußert sich nicht nur in einem Blutdruckabfall, sondern auch in einer Inaktivität der baroreceptorischen Regulation (47). Douglas et al. (61) haben dieses Phänomen während einer Pentobarbitalnarkose an Katzen beobachtet, indem sie die Narkose Schritt für Schritt vertieften. Bei hohen Dosen (80 mg / kg, = doppelte Dosis) waren die Barorezeptoren nicht mehr ansprechbar.

Aus diesem Grund legten wir unsere Tiere nur in flache Narkose, indem wir die üblich angegebene Dosis von 80 - 100 mg / kg i.v. auf 50 - 60 mg / kg p.o. reduzierten.

Obwohl Chloralose eines der gebräuchlichsten Narkotika für Tierversuche mit Katzen ist, gibt es kaum weitere Literatur, die sich mit diesem Problem beschäftigt.

Ein Beweis, daß die vorgelegten Versuchsergebnisse nicht durch die Chloralosenarkose beeinflußt wurden, ist aus den Ergebnissen in Tabelle 1 und 10 (S 32 u. 44) ersichtlich. Die barorezeptorischen Reflexreaktionen, die vor Ketanserin mindestens zweimal ausgelöst wurden, gleichen einander weitgehend, und erst Ketanserin beeinflußt die baroreceptorische Regulation signifikant. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß der Einfluß von Ketanserin auf die Reflextätigkeit während einer systemischen Barorezeptorenbelastung, ausgelöst durch eine Noradrenalinstoßinjektion, nach ca. 50 min an Wirkung verliert und die reflektorischen Blutdruck-, Atmungs- und Pulswerte sich wieder den Werten vor Ketanserin angleichen.

Daraus ist ersichtlich, daß die Änderungen der Kreislaufreaktivität, die wir in unseren Versuchen feststellen konnten, nicht durch Chloralose bedingt waren.

Ketanserin und die Chemorezeptorenreflexe

Zur Reizung der Chemorezeptoren speziell am Glomus caroticus injizierten wir venöses Blut in die Aa. carot. comm., denn venöses Blut weist im Vergleich zu arteriellem Blut einen höheren pCO_2 und niedrigeren pO_2 auf.

Die venöse Blutgaszusammensetzung aktiviert die chemosensiblen Glomuszellen, die Frequenz der Impulse in den afferenten Nervenfasern steigt steil an und bewirkt eine Intensivierung der Atmung und einen Anstieg des systemischen Blutdruckes.

Diese Art der Chemorezeptorenreizung wurde schon bei vielen Autoren beschrieben (62, 63, 64). De Burgh Daly (63) registrierte eine Blutdrucksteigerung um 10 %. Der in unseren Versuchen beobachtete Anstieg von durchschnittlich 21 % erscheint vergleichsweise hoch. Die Ursache kann der unterschiedlich hohe Ausgangsblutdruck sein: bei den Versuchstieren von De Burgh Daly (63) lag dieser bei durchschnittlich 123 mm Hg, bei unseren Versuchstieren bei durchschnittlich 80 mm Hg.

Die reflektorische Pulsreaktion kann nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ variieren. Daly und Scott (65) fanden bei Hunden überwiegend eine Tachykardie. Bei künstlich konstanter Beatmung trat teilweise auch Bradykardie auf. Landgren und Neil (66) erhielten an Katzen ausschließlich eine Reflextachykardie, Joels und Neil (67) eine Reflexbradykardie oder keine Reaktion. Eine grundlegende Studie von MacLeod und Scott (64) über die reflektorische Reaktion der Herzfrequenz durch Reizung der Chemorezeptoren konnte diese kontroversen Ergebnisse klären. Die Autoren bewiesen, daß als primäre chemoreceptorische Reflexantwort der Herzfrequenz auf Acidose eine Bradykardie auftritt. Sekundär konkurrieren mehrere gegensätzlich wirkende Mechanismen miteinander:

1. Die primäre reflektorische Hyperpnoe bzw. die Erhöhung des respiratorischen Minutenvolumens bewirkt über den Lungendehnungsreflex ein Bradykardie.

2. Bei Erregung der Chemorezeptoren durch venöses Blut kann die primäre reflektorische Hyperpnoe den Gehalt an CO₂ im Blut senken, so daß eine systemische Alkalose entsteht. Diese führt ihrerseits zu einer gegenteiligen Reaktion: Der anfänglich reflektorischen Hyperpnoe, Hypertension und Bradykardie, ausgelöst durch die lokale Acidose im Karotissinus, folgt somit eine Reflexhypopnoe, -hypotension und -tachykardie.

3. Die reflektorische Hypertension auf die Provokation mit venösem Blut, die in unseren Versuchen bis maximal 48 % (bezogen auf den Ausgangswert) betragen konnte, erregt die Barorezeptoren, so daß jetzt reflektorisch Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck vermindert werden.

Die beschriebenen primären und sekundären Reaktionen gehen ineinander über, so daß ihr Anteil an den resultierenden Blutdruck-, Atmungs- und Pulswerten kaum festzustellen ist. Jedenfalls liegt in der Hypopnoe, die der anfänglichen Hyperpnoe bei Erregung der Chemorezeptoren folgte, eine sekundäre Reaktion vor. Auch daß bei 3 Tieren die Atemfrequenz konstant blieb, kann als Reaktion der sekundären Reflexe erklärt werden.

Die von uns registrierten und ausgewerteten Parameter sind somit ein brauchbares Maß bei der Untersuchung der Aktivität des Chemo-reflexes.

Unter Ketanserin änderte sich die chemoreceptorische Tätigkeit auf Stimulation durch Injektion von venösem Blut weder quantitativ noch qualitativ. Ketanserin beeinflusst folglich die Rezeptoren im Glomus carot. nicht. Aber nicht nur die peripheren Rezeptoren, sondern der gesamte Reflexbogen, d.h. die afferenten und efferenten Nervenbahnen, die Hirnzentren und die ausführenden Organe, wird durch Ketanserin in seiner Funktion nicht beeinträchtigt.

Ein weiterer Ort, an dem Ketanserin in die chemoreceptorische Regulation eingreifen kann, sind die chemosensiblen Areale am Aortenbogen. Diese wurden durch die Injektion von venösem Blut in die Karotiden nicht miterfaßt. Um auch diese Rezeptoren zu erreichen, ließen wir unseren Versuchstieren Luft mit CO₂ angereichert einatmen, was zu einer systemischen Hyperkapnie bzw. einer systemischen Acidose führte. Auch Dripps et al. (56), Korner (68) und Koppermann (58) bedienten sich dieser Methode. Koppermann beschreibt, daß beim Hund durch Beatmen mit einem Kohlensäure/Luft-Gemisch der mittlere Blutdruck um 11 % (Ausgangswert 104 mm Hg) anstieg, die Herzfrequenz um 9,4 % sank und das Atemvolumen um 74 % zunahm. In den Versuchen, die von Korner an Kaninchen durchgeführt wurden, stieg durch die Beatmung mit CO₂ der mittlere Blutdruck um 19 %. Wir konnten in unseren Versuchen ebenfalls feststellen, daß auf die Inhalation von CO₂ der Blutdruck (um 22%) und die Atmungsintensität stiegen und die Herzfrequenz (um 17%) abnahm.

Im weiteren Verlauf der Versuche konnte gezeigt werden, daß Ketanserin auch jetzt die chemoreceptorische Reflextätigkeit nicht verändert.

Aus diesen Befunden wird im Zusammenhang mit den Ergebnissen der lokalen Reizung der Chemorezeptoren am Glomus carot. gefolgert, daß Ketanserin den gesamten Reflexbogen der chemosensiblen Regulation von den peripheren Rezeptoren über die medullären Zentren bis zu den ausführenden Efferenzen unbeeinflusst läßt.

Die Barorezeptorenreflexe

Wird Noradrenalin intravenös injiziert, steigt der Blutdruck durch die positiv inotrope und dromotrope Wirkung und durch Konstriktion peripherer Widerstandsgefäße an (siehe Abb.5). Dieser systemische Blutdruckanstieg erregt alle arteriellen Barorezeptoren. Unterstützend wirkt die direkte stimulierende Eigenschaft von Noradrenalin auf diese Barorezeptoren, die auch bei Adrenalin und Vasopressin beobachtet werden kann (47).

Die Stoßinjektion vasoaktiver Substanzen ist die einfachste und beste Methode, die Barorezeptoren zu testen. Sie bedarf keiner eingreifenden Präparation und ist gut reproduzierbar.

Faris et al. (69) verglichen die Wirkung einer Stoßinjektion von Phenylephrin (3 - 30 μ g) mit der Reaktion auf Druckänderung durch aufblasbare Manschetten um die Aorta descendens beim Kaninchen und kamen dabei zu dem Ergebnis, daß mit beiden Methoden vergleichbare Resultate erreicht werden können. Holzinger (70) bediente sich der Noradrenalinapplikation (2 μ g / kg i.v.) zur Untersuchung der Reaktivitätsbeeinflussung von Carbochromen, und Keim et al.(71) testeten anhand einer Noradrenalinstoßinjektion von 3 μ g / kg i.v. den Einfluß von Diazepam und Pentobarbital auf die Reflexbradykardie und Reflexhypotonie bei Katzen.

Alle Autoren berichten, daß Noradrenalin einen Blutdruckanstieg (z.B. bei den Untersuchungen von Faris 30 mm Hg), einen Abfall der Herzfrequenz und eine Hemmung der Atmung auslöst. Koppermann et al. (58) injizierten Hunden 0,1 μ g / kg Noradrenalin intravenös und beobachteten, daß dem initialen (primären) Druckanstieg ein Blutdruckabfall als depressorische Gegenregulation folgt.

Wie auch bei der Blutdruckreaktion muß bei der Änderung der Herzfrequenz zwischen Noradrenalin-Eigenwirkung und Reflexreaktion unterschieden werden. Noradrenalin wirkt nicht nur positiv inotrop, sondern auch positiv chronotrop (72), das heißt, es erhöht die Schlagfrequenz. Bei keiner Noradrenalin-Kontrollinjektion konnten wir eine Tachykardie feststellen. Die Reflexbradykardie dominiert stark über die direkte Wirkung auf die Herzfrequenz des Noradrenalins.

Die Noradrenalinwirkungen auf Puls, Blutdruck und Atmung, die wir an unseren Versuchstieren bei den Kontrollgaben festgestellt haben, entspricht denen, welche die zitierten Autoren beschrieben haben. Durch Ketanserin vollzieht sich eine gravierende Änderung aller Parameter.

Der Noradrenalin-induzierte Blutdruckanstieg wird durch Ketanserin signifikant größer. Daraus darf aber nicht geschlossen werden, daß Ketanserin eine α -sympathomimetische Eigenschaft besäße. Denn der Anstieg erfolgt zum ersten von einem niedrigerem Blutdruckniveau aus (siehe Tab. 4). Ursache dafür ist die langanhaltende blutdrucksenkende Wirkung des Ketanserins. Zum zweiten hemmt Ketanserin die Gegenregulation, wie später noch ausführlich gezeigt wird, so daß die blutdrucksteigernde Wirkung des Noradrenalins ungehinderter zur Entfaltung kommt.

Für die Untersuchung über die Wirkung von Ketanserin auf die α -Rezeptoren ist die Stoßinjektion von Noradrenalin ungeeignet, da durch die rasche und massive Änderung des Blutdrucks andere Mechanismen bzw. die zentralnervösen Kreislaufregulationen aktiviert werden und hemmende oder verstärkende Einflüsse auf die α -Rezeptoren völlig überdecken können. Berücksichtigt man diesen wichtigen Aspekt nicht, so müßte man aus den Versuchsergebnissen den Schluß ziehen, Ketanserin sei ein α -Symapathomimetikum, obwohl bisher unumstritten feststeht, daß Ketanserin in niedrigen Dosen keine, in hohen Dosen eine hemmende Wirkung auf die α -Rezeptoren hat und auch in hohen Dosen keine intrinsische Aktivität entfaltet (1, 6, 7).

Aufgabe der Barorezeptoren ist, akute Blutdruckänderungen wieder auf den Sollwert einzustellen. Vor Ketanseringabe gelingt es den Baroreflexen, den durch Noradrenalin hervorgerufenen massiven Blutdruckanstieg von durchschnittlich 64 % (bezogen auf den Ausgangswert) innerhalb von 90 sec, meist jedoch schon nach 60 sec wieder auf den Ausgangswert zu senken. Bereits 0,25 mg Ketanserin / kg bewirken, daß der Blutdruck nach 60 sec noch 43 % (Kontrolle 13 %), nach 90 sec noch 22 % (Kontrolle 1%) über dem Ausgangswert liegt. Ketanserin hemmt folglich die baroreceptorische Blutdruckregulation.

Der inhibitorische Einfluß des Ketanserins auf die Gegenregulation ist nach 30 - 50 min bereits so weit wiederaufgehoben, daß, verglichen mit den Kontrollen, kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden kann (Tab.6). Dies läßt Rückschlüsse auf die Halbwertszeit von Ketanserin zu. Auch die Ausgangsblutdrücke der Noradrenalininjektion vor und 30 - 50 min nach Ketanseringabe sind wieder ähnlich. Nach 30 bis 50 min läßt also sowohl die blutdrucksenkende Wirkung wie auch die Reflexhemmung von Ketanserin nach.

Ketanserin wirkt auf die Kreislaufregulation nicht blockierend, sondern hemmend. Dies zeigt sich daran, daß eine Lokalanästhesie, welche die Barorezeptoren im Karotissinus reversibel ausschalten soll, die Regulation weiter abschwächt. Durch die zusätzlich zur Lokalanästhesie durchgeführte Vagotomie ist die Wiederherstellung der ursprünglichen Blutdruckwerte so weit verzögert, daß 90 sec nach Noradrenalininjektion der Blutdruck immer noch um 124 % über dem Ausgangswert liegt. Die Vagotomie stellt somit eine zusätzliche und signifikante Regulationshemmung dar. Mit dem N. vagus wird auch der Aortennerv durchtrennt und folglich auch der Reflexbogen, der von den Barorezeptoren des Aortensinus ausgeht. Damit sind alle Regulationsmöglichkeiten der Barorezeptorenreflexe unterbrochen, und Noradrenalin kann ungehindert seine Eigenwirkung entfalten.

Die Perfusion von Ketanserin durch die Cerebralventrikel bedingt Regulationsänderungen, die sich von denen, die durch systemische Applikation von Ketanserin verursacht werden, nicht unterscheiden. Dies gilt für alle Formen der baroreceptorischen Reizung. Die Konsequenz dieser Tatsache wird später diskutiert.

Aus unseren Versuchsergebnissen kann geschlossen werden, daß Ketanserin reflektorische Änderungen der Herzfrequenz hemmt. Denn die durch Ketanserin hervorgerufene relative Steigerung und Verlängerung des Blutdruckanstiegs während der Noradrenalininjektion müßte die Reflexbradykardie verstärken, d.h. die Pulszahl weiter reduzieren. Dies ist aber nicht der Fall, die Herzfrequenz sank während der Kontrollinjektionen von Noradrenalin um durchschnittlich 50 %, mit Ketanserin um 38 bzw. um 31 % (die Ausgangswerte waren dabei in etwa gleich). Es ist damit sowohl die reflektorische Blutdruck- als auch die Pulsreaktion durch Ketanserin gehemmt.

Nach Ausschalten des Karotis- und Aortenreflexes durch Lokalanästhesie des Karotissinus und Vagotomie entfällt jegliche reflektorische Pulssenkung, nur noch die noradrenalinbedingte Tachykardie setzt ein.

Die reflektorische Atembewegung, ausgelöst durch die noradrenalininduzierte Blutdrucksteigerung, wird durch Ketanserin nur indirekt beeinflußt. Die stärker werdende und länger andauernde Blutdruckreaktion verlängert die reflektorische Hyperpnoe. Eine Hemmung, wie sie bei Puls und Blutdruck festgestellt werden konnte, trat nicht ein.

Überraschend war, daß nach Lokalanästhesie des Karotissinus und gleichzeitiger Vagotomie, also nach Ausschalten der chemo- und baroreceptorischen Reflexe, bei 2 von 4 Versuchstieren die Atmung während der Noradrenalininjektion abnahm, wobei aber die Reaktion deutlich später einsetzte. Die Arbeitsgruppe Faris (69) machte die gleiche Beobachtung an Kaninchen. Bei völliger Denerrierung der Baroreceptoren verschwand die Atem- und Pulsreaktion, die der Blutdruckanstieg gewöhnlich auslöst. Faris stellte aber fest, daß dann, wenn der Blutdruck um mehr als 40 mm Hg anstieg, eine Reflexbradykardie und Hypopnoe einsetzten. Es wird vermutet, daß es sich um das gleiche Phänomen handelt, das von Aviado und Schmid (73) und von Douthell und Kramer (74) bei Hunden beschrieben wurde. Durch einen ungewöhnlich starken oder schnellen Anstieg des Blutdruckes werden noch unbekannte Receptoren im linken Ventrikel aktiviert. Es sinken selbst nach beidseitiger Karotissinusdenervierung und Durchtrennung des Aortennervs die Herzfrequenz, der periphere Widerstand und die Atemtiefe. In unseren Versuchen stieg der Blutdruck um mehr als 40 mm Hg an. Somit war für unsere Versuchstiere die gleiche Ausgangssituation geschaffen, wie für die Kaninchen von I.B. Faris, mit einer Ausnahme: Faris hatte lediglich den Aortennerv durchtrennt, während wir den Vagus samt Aortennerv neurektomierten. Die Reflexbradykardie, die Faris beschrieben hat, konnte bei unseren Katzen nicht mehr auftreten, weil mit dem Vagus die Nervenversorgung des Sinus- und AV-Knotens ausgeschaltet war. Die Atemreaktion hingegen wurde auch von uns beobachtet.

Die Ergebnisse von der Beeinflussung der Chemo- und Baroreceptorreflexe durch Ketanserin lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Ketanserin hemmt die Reflexbradykardie und Hypotonie des baroreceptorischen Reflexes, während die Reflexhypopnoe unverändert erhalten bleibt.

Die Methode, die Kreislaufreaktivität durch blutdrucksenkende Pharmaka zu testen, ist weniger gebräuchlich. Sie kann bei niedrigen Ausgangswerten problematisch sein.

Koppermann et al. (58) verwendeten in ihren Versuchen zur Kreislaufreaktivität Adrenalin in Dosen von 0,1 µg/kg i.v., wodurch eine schnelle Blutdrucksenkung, gefolgt von einem Wiederanstieg, und dann eine flache, langsame zweite Senkung auftraten. In unseren Versuchen stellten sich vergleichbare Reaktionen ein: Isoprenalin bewirkte einen systemischen Blutdruckabfall, wodurch die baroreceptorischen Reflexe zu gegenregulatorischen Maßnahmen angeregt werden, d.h. zur Blutdrucksteigerung, begleitet von der ReflEXTachykardie und Hyperpnoe. Wichtig dabei ist, daß die Ausgangsblutdrücke so hoch liegen, daß Isoprenalin den Blutdruck nicht weit unter den Schwellenwert der Baroreceptoren senkt, d.h. nicht unter 60 mm Hg. Da Ketanserin selbst den Blutdruck senkt und somit auch den Ausgangsblutdruck vor Isoprenalininjektion, waren diese Anforderungen nur in 2 Versuchen annähernd erfüllt. Zu beachten ist, daß Isoprenalin selbst positiv chronotrop wirkt (72) und indirekt über die Blutdrucksenkung eine ReflEXTachykardie auslöst. Diese beiden Effekte überlagern einander untrennbar und somit ist die Herzfrequenz kein eindeutiges Beurteilungskriterium für die Kreislaufreaktivität.

Unter Ketanserin arbeiten die baroreceptorischen Regulationsmechanismen weniger effektiv, verglichen mit den Kontrollinjektionen, der Blutdruck fiel tiefer ab und stieg verspätet auf sein ursprüngliches Niveau. Die reflektorische Atembewegung bleibt unverändert.

Die Ergebnisse der systemischen Baroreceptorenentlastung durch Isoprenalinstoßinjektion weisen in die gleiche Richtung wie die Beobachtungen bei der systemischen Baroreceptorenbelastung durch Noradrenalin: die Blutdruckregulation wird von Ketanserin gehemmt, die Atemregulation nicht.

Die Erhöhung des intrasinalen Druckes durch Injektion von arteriellem Blut in die Aa. carot. comm. stimuliert ausschließlich die auf Druck sensibel reagierenden Rezeptoren im Karotissinus. Diese Druckerhöhung setzt "Zügelungsmechanismen" in Gang, d.h. eine reflektorische Blutdrucksenkung, Bradykardie und Hypopnoe.

Klein (71) und Holzinger (70), die sich dieser Methode bedienten, berichten, daß auf die Erhöhung des intrasinalen Druckes auf 200 mm Hg die baroreceptorische Regulation mit einer Reflexbradykardie, -hypotonie und -hypopnoe reagierte. Diese Reaktion deckt sich mit unseren Ergebnissen.

Ketanserin verändert die Reflexantwort in gleicher Weise, wie sie schon bei systemischer Barorezeptorenbe- und -entlastung beobachtet wurde: die reflektorische Blutdruck- und Pulsreaktion wird reduziert oder verlangsamt, auf die reflektorische Hypopnoe hat Ketanserin keinen Einfluß, unabhängig davon, ob Ketanserin systemisch oder in die Hirnventrikel appliziert worden ist. Die Karotissinusbelastung, wie wir sie in unseren Versuchen durchgeführt haben, hat gegenüber der systemischen Barorezeptorenbe- und -entlastung, ausgelöst durch vasoaktive Substanzen, den Vorteil, daß sie außer der Wirkung auf die Barorezeptoren keine weitere Eigenwirkung entfaltet, wie z.B. Noradrenalin, das mit den α -Rezeptoren reagiert. Da die Ergebnisse bei allen bisher durchgeführten baroreceptorischen Tests ähnlich ausfielen, kann daraus geschlossen werden, daß auch die Änderungen der Kreislaufgrößen während der Injektion von Noradrenalin oder Isoprenalin nach Ketanserin überwiegend durch Beeinflussung der Kreislaufreaktivität und nicht der α - oder β -Rezeptoren zustande kam.

Der Angriffsort bzw. der Wirkungsmechanismus, mit dem Ketanserin die Kreislaufregulation beeinflusst, ist anhand der bisherigen Ergebnisse nicht ohne weiteres ersichtlich. Es ist sinnvoll, erst die Ergebnisse aller Reaktivitätstests zu diskutieren, um sich dann eine übergreifende Theorie über den Mechanismus der Beeinflussung von Ketanserin auf die Kreislaufreaktivität zu erarbeiten.

Eine sehr häufig angewandte und einfache Art, die Karotissinusrezeptoren zu entlasten, kann durch Abklemmen beider Aa. carot. comm. (= bilaterale Karotisokklusion o. BCO) erreicht werden. Dadurch wird die Blutzufuhr für den Karotissinus unterbrochen, der intrasinusale Druck fällt ab, folglich auch die Frequenz der Aktionspotentiale in den afferenten Nervenfasern. Reflektorisch steigen Blutdruck, Herzfrequenz und Atemtiefe. Aber auch hier, wie bei der systemischen Barorezeptorentlastung durch Isoprenalin, ist es wichtig, daß der Ausgangsblutdruck vor der Barorezeptorentlastung über dem Schwellenwert dieser Rezeptoren liegt.

Vergleicht man die Ergebnisse der Blutdruck- und Pulsreaktionen während der Karotissinusentlastung, die von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben wurden (75, 76, 77, 78), so unterscheiden sich diese erheblich. Diese Beobachtung hat schon Schmidt (79) 1932 angestellt und folgende Erklärung gefunden: Während einer Karotisokklusion sank der Druck um 36 %, stieg dann aber nach und nach um 16 % wieder an. Dies weist darauf hin, daß ein Blutrückfluß in den Sinus aus der Vertebralarterie über den Circulus Willisi einsetzt (siehe auch Abb. 2). Auch wir beobachteten, daß während der Karotissinusentlastung der Druck in der A. carot. stromabwärts von der Abklemmstelle wieder zu steigen begann. Eine exakte Untersuchung zur Reaktion auf Karotissinusentlastung kann also nur durch Abklemmen beider Karotiden mit "isoliertem Karotissinus" (47) oder durch gleichzeitiges Abklemmen der Vertebralarterien erfolgen.

Bei 2 Tieren, bei denen gleichzeitig die Perfusion der Aa. carot. comm. und A. vertebralis unterbrochen wurde, sank der Druck im Karotissinus auf 0 mm Hg, der Blutdruck stieg jetzt reflektorisch um 70 % über den Ausgangswert, und in allen Fällen sank die Herzfrequenz bei gleichzeitiger Reflexhyperpnoe.

Unterschiedlich reagierten die Kreislaufgrößen während der Karotissinusentlastung unter Ketanserin. Bei 4 Tieren reduzierte Ketanserin den reflektorischen Blutdruckanstieg signifikant. Diese Tiere wiesen einen höheren Ausgangsblutdruck auf, und die Herzfrequenz blieb vor und nach Ketanserin während der Karotissinusentlastung konstant. Die Atemreaktion wurde durch Ketanserin nicht beeinflusst (= Tiere der Gruppe B, siehe S. 45 u. 46).

Die übrigen 4 Tiere verhielten sich völlig anders: trotz Ketan-
seringaben blieb die Reflexhypertonie erhalten. Sie schien manch-
mal sogar verstärkt zu sein. Die Herzfrequenz fiel immer gleich
stark ab, die Atmung reagierte vor und nach Ketanserin gleich mit
einer Hyperpnoe (= Tiere der Gruppe A). Diese 4 Tiere hatten eine
Eigenschaft gemein: bei allen sank der Karotisdruck auf 0 mm Hg
ab (bei 2 Tieren wurden auch die Vertebralarterien mit abge-
klemmt).

Die Vermutung liegt nahe, daß durch die Karotissinusentlastung
keine ausschließliche Barorezeptorenentlastung, sondern auch
eine Stimulation der Chemorezeptoren ausgelöst wurde. Damit
erklärt sich auch die deutliche Bradykardie während der Karotis-
sinusentlastung bei den Tieren der Gruppe A. Lopes et al. (80)
erbrachten den Nachweis, daß bei der Karotissinusentlastung durch
Abklemmen beider Karotiden die Chemorezeptoren mit aktiviert
werden. Dies ist besonders dann zu erwarten, wenn der Ausgangs-
blutdruck bei oder unter dem Schwellenwert der Barorezeptoren
liegt oder der intrasinusale Druck für längere Zeit (d.h. einige
Sekunden) 0 mm Hg beträgt und nicht durch Blutrückfluß aus ana-
stomosierenden Gefäßgebieten ansteigen kann. Die Karotissinusent-
lastung durch Abklemmen der A. carotis ist folglich kein geeig-
netes Mittel, gezielt und ausschließlich die Reaktion der Baro-
rezeptoren auf Entlastung zu studieren.

Es ist anzunehmen, daß bei allen 8 Versuchstieren die Chemorecep-
toren während der Karotissinusentlastung mit aktiviert wurden.
Als Indiz dafür dient die Konstanz der Herzfrequenz bei den 4
Tieren der Gruppe B, die sich vermutlich aus einer Kombination
von chemoreceptorischer Reflexbradykardie und baroreceptorischer
Reflex tachykardie ergibt. Bei den anderen 4 Tieren (= Gruppe A)
dominierte vermutlich sogar der chemoreceptorische Reflex (deut-
liche chemoreceptorische Reflexbradykardie).

Die Ergebnisse der beiden Versuchsgruppen sind aufgrund der
Tatsache, daß sowohl Baro- als auch Chemorezeptoren auf die
Karotisokklusion reagierten, somit die Ergebnisse nicht mehr
eindeutig sind, nur mit Vorsicht zu interpretieren:

Die Tiere der Gruppe A (Sinusdruck bei Karotissinuentlastung = 0 mm Hg bzw. zusätzliche Vertebralisokklusion) reagierten auf die Karotissinuentlastung überwiegend mit dem Chemoreflex: Bradykardie, Hypertension und Hyperpnoe. Ketanserin verändert diese Reflextätigkeit nicht.

Bei den 4 Tieren der Gruppe B (Ausgangsbloodruck 93 mm Hg) kann davon ausgegangen werden, daß durch die Karotissinuentlastung überwiegend die Barorezeptoren entlastet wurden. Ketanserin hemmt die Reflexhypertension, die Atemreaktion hingegen bleibt uneinflusst.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den bisher erlangten Ergebnissen: Ketanserin hat keinen Einfluß auf den gesamten chemoreceptorischen Reflexbogen, während Puls- und Blutdruckreaktionen des baroreceptorischen Reflexes gehemmt werden.

Be- und Entlastung der Barorezeptoren im Niederdrucksystem

Die Niederdruckrezeptoren im rechten Herzen sind wegen ihrer Lage schwer zu erreichen und darum nicht so gründlich studiert worden wie ihre Vertreter im Hochdrucksystem. Viele interessante Studien über das Verhalten der Niederdruckrezeptoren bei tauchenden Enten sind veröffentlicht worden, über Niederdruckrezeptoren bei Säugtieren wurde vergleichsweise wenig gearbeitet.

Die Niederdruckrezeptoren werden aktiviert durch Änderungen der Füllung im rechten Vorhof des Herzens (44). Dies tritt besonders unter folgenden Umständen auf:

1. Orthostatische Be- oder Entlastung,
2. Hämorrhagie oder Infusion.

Unter Normalbedingungen (d.h. in ruhiger horizontaler Körperhaltung) befinden sich 50 % des Gesamtblutvolumens in den extrathorakalen Venen, etwa 30 % in den intrathorakalen Gefäßen bzw. überwiegend in den Lungenvenen (81) und in den Vorhöfen und 15 % im arteriellen System. Sjöstrand (82) mißt dem "Reserveblut" in Lunge und Herz eine große Bedeutung bei. Es wird bei Verlagerung von Blut, z.B. bei Änderung der Körperhaltung, mobilisiert. Beim Einnehmen einer senkrechten Haltung (Aufstehen, Springen, Fliegen) versacken durchschnittlich 11 % der gesamten Blutmenge in den Beinvenen (82). Diese Abnahme des intrathorakalen Blutvolumens bezeichnet man als "orthostatische Belastung". Das Schlagvolumen des Herzens kann dabei um 20 - 40 % absinken. Es setzt jedoch schnell die Gegenregulation ein.

Bei geringen Verschiebungen des Blutvolumens in distale Gefäße stellt die intrathorakale Reserve sofort ausreichend Blut zur Verfügung, so daß keine Änderung des arteriellen Druckes und der Herzfrequenz auftritt. Als geringe Blutvolumenverschiebung definiert Sjöstrand 15 % des gesamten Blutvolumens. Das bedeutet, daß die Lungenreserve, die 30 % des Gesamtblutvolumens ausmacht, um die Hälfte reduziert wird. Bei größeren Blutumverteilungen genügt die "Auffüllung mit Reserveblut" nicht mehr, und durch Niederdruckrezeptoren ausgelöst, steigt die Herzfrequenz, wodurch das Schlagvolumen und somit der ursprüngliche Blutdruck wiederhergestellt werden.

Bei noch stärkerem Absinken der Herzfüllung steigt die Frequenz schnell an, und der allgemeine Sympathotonus nimmt zu, das heißt, der periphere Widerstand steigt und somit auch der Blutdruck.

Wichtig ist nicht nur das Ausmaß der Änderung der Herzfüllung, sondern auch, in welcher Zeitspanne die Blutumverteilung erfolgt. Werden große Blutmengen innerhalb eines langen Zeitraumes umverteilt oder, z.B. während einer Hämorrhagie, verloren, werden die Niederdruckrezeptoren weniger heftig zur Auslösung gegenregulatorischer Maßnahmen angeregt. Wenn aber große Blutmengen in kurzer Zeit verloren werden, erfolgt eine intensive Gegenregulation. Folglich ist nicht die absolute Menge, sondern die Geschwindigkeit des Blutverlustes das Maß für die Gegenregulation der Niederdruckrezeptoren.

Bei starker Erhöhung des Reserveblutes (= "orthostatische Entlastung"), z.B. beim Tauchen, Hängen mit dem Kopf nach unten, herrscht Parasympathotonus vor.

Sjöstrand schloß daraus, daß das Regulationsvermögen der Niederdruckrezeptoren direkt proportional zum Volumen des Reserveblutes in Lunge und Herz ist.

Ein wesentlicher Faktor zur Gegenregulation während der orthostatischen Belastung stellt die Muskelpumpe dar. Sie vermag durch Gegendruck den hydrostatischen Druck, der bis zu 90 mm Hg betragen kann, auf 10 mm Hg zu reduzieren und dadurch große Blutmengen über die Venen dem rechten Herzen zur Verfügung zu stellen (83). Dieser wichtige Faktor der Gegenregulation bei der orthostatischen Belastung fällt bei Tieren in Narkose aus.

Nach Johnson (84) wird in Narkose Blut aus dem kleinen in den großen Kreislauf verschoben, unabhängig vom Anästhetikum, das verabreicht worden ist. Folglich sind in Narkose die "Lungenreserve" und somit die orthostatische Regulation eingeschränkt.

Ähnliche Folgen wie bei der orthostatischen Belastung sind bei schweren Hämorrhagien zu erwarten. Es besteht jedoch ein wichtiger Unterschied: durch die Hämorrhagie verliert das Tier Blut, das ihm dann zur Gegenregulation nicht mehr zur Verfügung steht, während bei der orthostatischen Belastung das Blut lediglich umverteilt ist.

Eine rasche und umfangreiche venöse Infusion entspricht im Prinzip einer orthostatischen Entlastung.

Die Arbeitsgruppe Gupta et al. (85) veröffentlichte 1966 eine Untersuchung, in der das Verhalten der Barorezeptoren im rechten Herzen während einer akuten arteriellen Hämorrhagie und einer schnellen intravenösen Infusion grundlegend studiert wurde. Es wurde festgestellt, daß die Niederdruckrezeptoren wesentlich früher und deutlicher auf Druckänderungen reagieren als die arteriellen Druckrezeptoren im Aortensinus. Bei 20 % Blutverlust sank die Impulszahl in den afferenten Nervenfasern der Niederdruckrezeptoren um 80 %, während die Aortenrezeptoren noch kaum Impulsänderungen auslösten.

Barer et al. (86) erforschten das Verhalten der Niederdruckrezeptoren durch Druckerhöhung im rechten Vorhof oder/und in den Pulmonalarterien an Katzen in Chloralosenarkose. Sie stellten dabei folgendes fest: wird die Blutfüllung im rechten Vorhof so groß, daß sie zu einem Anstieg des Venendruckes führt, tritt ein Abfall des systemischen Blutdruckes und der Herzfrequenz ein. Diese Reaktion verschwindet nach Durchtrennen beider Nn. vagi. Die Reflexbahnen wurden somit unterbrochen.

Aviado et al. (87) erhöhten an Hunden den Druck im rechten Vorhof durch rasche Infusion von 200 ml Blut / 5 sec und wiederholten diese Tests mehrere Male. Während der ersten Druckinfusion sanken der Blutdruck und die Herzfrequenz deutlich (Blutdruck von 165 auf 125 mm Hg). Bei Wiederholung zeigte sich zu Beginn ein Blutdruckanstieg, dann folgte der regulatorische Abfall. Aviado fand für diese unterschiedlichen Blutdruckreaktionen keine Erklärung. Es ist möglich, daß die "Blutspeicher" der Lunge durch die Narkose nicht ihrer Kapazität entsprechend gefüllt waren (s.o.) und durch die erste Blutinfusion gefüllt wurden. Bei wiederholter Blutinfusion steigt, bedingt durch die erhöhte Füllung (Starling-Gesetz), der Blutdruck spontan an. Der folgende reflektorische Blutdruckabfall kann als kombinierte Reaktion der Niederdruckrezeptoren (Atriumdehnung) und Hochdruckrezeptoren (Sinusbelastung) interpretiert werden.

Die venöse Blutmenge, die wir unseren Versuchstieren entzogen, betrug 10 ml. Geht man von einem durchschnittlichen Blutvolumen von 90 ml / kg Körpergewicht aus, so beträgt die Gesamtblutmenge der Versuchstiere bei durchschnittl. 2,3 kg Körpergewicht 207 ml. 10 ml Blut entsprechen somit 5 % der Gesamtblutmenge. Während der natürlichen orthostatischen Belastung werden 11 % der Gesamtblutmenge aus dem intrathorakalen Bereich in die distalen Gefäße verschoben. Mit dem Blutentzug von 5 % des Gesamtblutvolumens war die Belastung in den von uns durchgeführten Versuchen vergleichsweise gering. Aber in Narkose fällt die wirkungsvolle Muskelpumpe aus, und durch die Umverteilung von Blut aus dem kleinen Kreislauf in den großen Kreislauf während der Narkose (s.o.) ist die Wirksamkeit der "orthostatischen" Gegenregulation vermindert. Außerdem ist für die Gegenregulation bei orthostatischer Belastung die Geschwindigkeit, mit der das Blut aus dem intrathorakalen Bereich entzogen wird, entscheidend. Dadurch, daß

schnell (in 10 sec) relativ wenig (5 % des Gesamtblutvolumens) Blut entzogen wurde, konnte man sichergehen, daß die Niederdruckrezeptoren erregt wurden und das Tier noch genügend Blut zur Verfügung hatte, um eine effektive Gegenregulation einzuleiten.

Bei Belastung (= Blutentzug) erfolgte erst ein spontaner Blutdruckabfall um 29 %, gefolgt von dem gegenregulatorischen Blutdruckanstieg um 23 %, einer Hyperpnoe und teilweise einer Tachykardie. Während der Blutreinjektion stieg der Blutdruck spontan um 26 % an, um dann um durchschnittlich 21 % unter den Ausgangswert reguliert zu werden, begleitet von einer Reflexbradykardie und Hypopnoe.

Durch den Blutentzug und die Reinjektion werden ohne Zweifel nicht nur die Niederdruckrezeptoren be- und entlastet, sondern auch die arteriellen Barorezeptoren. Die Reflexreaktionen sind nicht voneinander zu trennen. Es wurde also die Fähigkeit des Gesamtorganismus getestet, mit einem Blutentzug oder einer Blutinjektion fertig zu werden.

Ketanserin verstärkt die spontane Blutdruckänderung, d.h. bei Blutentzug den Blutdruckabfall und bei Reinjektion den Blutdruckanstieg. Dies deutet darauf hin, daß vor allem die zuerst einsetzenden Regulationsmechanismen der Niederdruckrezeptoren gehemmt werden. Außerdem wird das Blutdruckausgangsniveau unter Ketanserin immer später oder gar nicht mehr erreicht, was bedeutet, daß die "Blutreserve" aus dem intrathorakalen Raum nicht mehr ausreichend mobilisiert werden konnte, und letztlich, da auch der arterielle Druck verändert wurde, eine Hemmung der arteriellen baroreceptorischen Blutdruckregulation. Auch die Pulsreaktionen, die vor Ketanseringabe während der orthostatischen Be- und Entlastung auftraten, waren unter Ketanserin gehemmt. Vollkommen unbeeinflusst hingegen blieb die reflektorische Atemreaktion.

Faßt man die Ergebnisse unserer Untersuchung zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

1. Die Chemoreflextätigkeit wird von Ketanserin in keiner Weise beeinträchtigt, weder an den peripheren Receptoren noch an den Hirnzentren oder an den efferenten Ausführungsorganen.
2. Ketanserin hemmt die reflektorische Blutdruckreaktion während einer Be- und Entlastung der Baroreceptoren. In gleicher Weise verhält sich die Herzfrequenz, während die Atemreaktion unverändert erhalten bleibt.

Als Angriffsorte, an denen Ketanserin die baroreceptorischen Reflexe hemmt, müssen diskutiert werden:

1. die peripheren Baroreceptoren am
Karotis- und Aortensinus
2. die efferenten Nervenbahnen und Organe
(Herz, Gefäße, Atmung)
3. die zentralnervöse Steuerung

Die peripheren Receptoren können als Ort der Hemmung ausgeschlossen werden, da nicht alle Kreislaufgrößen blockiert wurden, sondern nur Blutdruck und Herzfrequenz, während die Atmung unbeeinflusst blieb. Die Beteiligung der Efferenzen an der Reflexhemmung ist aus folgenden Gründen unwahrscheinlich:

Die Information von den peripheren Chemo- und Baroreceptoren werden im Vasomotorenzentrum oder im Atemzentrum registriert, verglichen, umgeschaltet und verarbeitet. Stellen diese Regelzentren Abweichungen von der Norm fest, werden über die Efferenzen Regelmechanismen eingeleitet. Das bedeutet, daß letztlich die ausführenden Organe des chemo- und baroreceptorischen Reflexes identisch sind. Da Ketanserin den chemoreceptorischen Reflex nicht einschränkt, so sind auch die efferenten Nerven und Effektororgane des Baroreflexes nicht betroffen.

So bleiben letztlich nur die Hirnzentren als Angriffsort.

Ketanserin beeinflusste die Reaktivität in gleicher Weise, unabhängig davon, ob es intravenös gegeben wurde oder ob es durch die Hirnventrikel perfundiert wurde. Daraus lassen sich zwei unterschiedliche Folgerungen ziehen:

1. Ketanserin überwindet in kurzer Zeit die Blut/Liquor-Schranke und erreicht im Blut eine Konzentration, die der bei systemischer Applikation vergleichbar ist.

2. Ketanserin greift unmittelbar an den Regulationszentren an, was ein Beweis für den zentralen Angriff wäre.

Da nicht festgestellt werden konnte, ob und in welchem Ausmaß Ketanserin die Blut/Liquor-Schranke überschritten hat, können die Versuchsergebnisse die Hypothese des zentralen Angriffs von Ketanserin nur unterstützen, aber nicht beweisen.

Aufgrund des Verhaltens der Baroreflexe unter Ketanserin können zunächst zwei Aussagen gemacht werden:

1. Die Hemmung, die durch Ketanserin ausgeübt wird, kann auf das Vasomotorenzentrum begrenzt werden, da nur Puls- und Blutdruckreaktion, nicht aber die Atemreaktion von der Reflexhemmung betroffen sind.

2. Die Information der Barorezeptoren an das Atemzentrum erfolgt direkt und ohne Umweg über das Vasomotorenzentrum, weil die baroreflektorische Atemreaktion durch Ketanserin unbeeinflusst bleibt.

Eine erstaunliche Tatsache ist jedoch die Beobachtung, daß sich die baroreflektorischen Puls- und Blutdruckreaktionen unter Ketanserin deutlich anders verhalten als die während des Chemo-reflexes. Dies ist nur so zu verstehen, daß das Vasomotorenzentrum mindestens zwei getrennte Unterzentren besitzt.

Eine grundlegende Studie über die Lokalisation der zentralen kardiovaskulären Kontrollmechanismen im unteren Hirnstamm bei

der Katze veröffentlichten 1962 Chai und Wang (88). In dieser Studie wurden die sogenannten pressorischen und depressorischen Areale des Vasomotorenzentrums genau lokalisiert, und es wird zusätzlich festgestellt, daß die Beschleunigung der Herzfrequenz im Gebiet des pressorischen Areals, die Verlangsamung im Gebiet des depressorischen Areals ausgelöst wird. Dieselben Autoren berichteten (89) in einem anderen Artikel, daß die zentrale Kontrolle des baroreceptorischen Reflexes vom medullären depressorischen Areal des Vasomotorenzentrums ausgeht. Zu gleichen Ergebnissen kam D.R. Humphrey (90). Er stellte fest, daß die Impulse des Sinusnervs eine relativ begrenzte Region, das sogenannte depressorische Areal in der *Formatio reticularis*, stimulieren. Uvnäs (91) bezeichnet in seiner Abhandlung über die zentrale kardiovaskuläre Kontrolle die Afferenzen der Baroreceptoren als "depressorischer Nerv", die der Chemoreceptoren als "pressorischer Nerv". Bei Reizung der Baroreceptoren, z.B. durch Druckerhöhung im Karotissinus, steigt die Impulszahl im Depressorischen Nerv an. Diese Information aktiviert das depressorische Areal des Vasomotorenzentrums, woraus eine Hemmung des Sympathikus und eine Aktivierung des Parasympathikus resultieren. Druckabfall im Karotissinus gibt den Weg frei für die gegenteilige Reaktion. Werden die Chemoreceptoren aktiviert, dies kann durch pH-Wert- und pO₂-Senkung oder pCO₂-Anstieg erfolgen, so erhöht sich die Frequenz der elektrischen Entladungen im Pressorischen Nerv, das pressorische Zentrum des Vasomotorenzentrums löst die gegenregulatorischen Maßnahmen aus: Sympathotonus und Hemmung des Parasympathikus (siehe Abb.12).

Auch unsere Versuchsergebnisse entsprechen diesen Erkenntnissen: Blutdruck- und Pulsreaktionen von Baro- und Chemoreflex werden in zwei getrennten Zentren organisiert, und Ketanserin hemmt die Kreislaufreaktivität im depressorischen Areal des Vasomotorenzentrums.

Einen weiteren wichtigen Hinweis erbringen die Ergebnisse:

Auch die blutdrucksenkende Wirkung des Ketanserins findet im depressorischen Areal des Vasomotorenzentrums statt, worauf

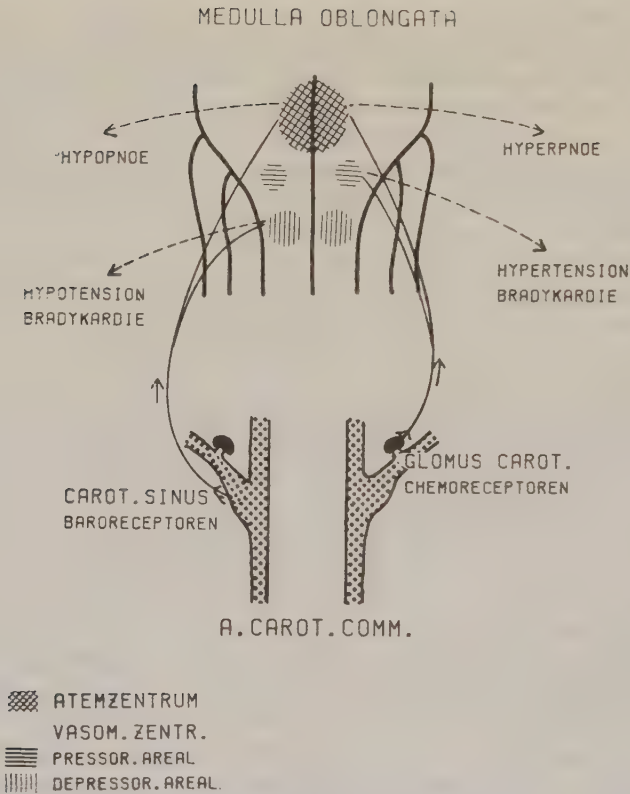


Abb.12: Vereinfachte Darstellung der Medulla oblongata mit Vasomotorenzentrum und Atemzentrum bei der Katze. Die afferenten Entladungen, die von den Barorezeptoren durch Druckerhöhung ausgehen, werden im Vasomotorenzentrum bzw. im depressorischen Areal (längsgestreift) und im Atemzentrum (kariert) umgeschaltet, wobei reflektorisch eine Hypopnoe, eine Hypotension und eine Bradykardie ausgelöst werden. Durch Reizung der Chemorezeptoren geht über das pressorische Zentrum des Vasomotorenzentrums (quer-gestreift) und über das Atemzentrum (kariert) die folgende Reflexreaktion aus: Hyperpnoe, Hypertension und Bradykardie.

dieses Zentrum für kreislaufregulatorische Informationen weniger empfänglich wird.

Drei Indizien stehen für diese Annahme:

1. Beide Mechanismen, Blutdrucksenkung und Reflexhemmung, werden im ZNS ausgelöst.
2. Die Blutdrucksenkung durch Ketanserin ist limitiert. Ab 80 bis 60 mm Hg können selbst hohe Dosen den Druck nur mehr unwesentlich senken. Dies entspricht dem Schwellenwert der Baroreceptoren.
3. Die blutdrucksenkende Wirkung und die baroreceptorische Reflexhemmung dauern in etwa gleich lange an.

Zu klären bleibt noch, ob diesen zentralnervösen Wirkungsmechanismen des Ketanserins ein antiserotonerges Prinzip zugrunde liegt.

Die peripheren S₂-Receptoren werden zweifellos durch Ketanserin gehemmt. Seit langem schon sind Serotoninreceptoren im ZNS bekannt. Diese können durch systemisch verabreichtes Serotonin nicht erreicht werden, da Serotonin die Blut/Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Ramieres et al. (92) fanden, daß eine erhöhte zentrale serotonerge Aktivität eine Hypotension auslöst, ohne gleichzeitig die Herzfrequenz zu verändern. Die Schlußfolgerung war, daß zentrale Serotoninreceptoren an der Kreislaufregulation teilnehmen.

Die zentralen Serotoninreceptoren wurden von M. Göthert (93) und H. Haigler (94) intensiv studiert. Dabei wurde festgestellt, daß sowohl prä- als auch postsynaptische Serotoninreceptoren im ZNS vorhanden sind, daß beide Typen überwiegend inhibitorischer Natur sind und daß nur wenige eine Exzitation bewirken. Die Arbeitsgruppe Haigler stellte fest, daß es keinen Serotoninantagonisten gibt, der alle diese Serotoninreceptoren hemmt. Fünf verschiedene Antagonisten (Methysergid, Methiothepin, Metergolin, Cyproheptadin und Cinanserin) wurden getestet, und alle konnten nur die

exzitatorischen Wirkungen der Serotoninrezeptoren hemmen, nicht aber die inhibitorischen. Es wäre denkbar, daß Ketanserin solch ein Hemmer der inhibitorischen Serotoninrezeptoren ist. Auch im ZNS sind S1- und S2-Rezeptoren vorhanden (5). Es müßte untersucht werden, ob die S2-Rezeptoren vielleicht inhibitorische Rezeptoren sind und welche physiologischen Funktionen solche Rezeptoren ausüben.

Ketanserin ist aber nicht nur ein S2-Blocker, sondern auch ein α -Sympatholytikum. Seit den Studien von Schlicker (95) und Baraban (96) wissen wir, daß eine enge Verknüpfung zwischen α - und Serotoninrezeptoren im ZNS besteht. Auch reine zentralnervös wirkende α -Antagonisten haben hypotensive Eigenschaften und greifen in die Kreislaufregulation ein (97, 98, 99). Es ist ebenso denkbar, daß Ketanserin die Kreislaufhomöostase über zentrale α -Rezeptoren beeinflusst.

All diese Überlegungen stellen reine Hypothesen dar, die anhand der vorliegenden Literatur und unserer Versuchsergebnisse entwickelt worden sind. Als gesichert können aber folgende Aussagen gelten: Von den von uns gemessenen Parametern hemmt Ketanserin während der baroreceptorischen Be- und Entlastung ausschließlich die Kreislaufgrößen Blutdruck und Herzfrequenz. Diese Hemmung erfolgt im depressorischen Areal des Vasomotorenzentrums. Das Atemzentrum bleibt von der blockierenden Wirkung des Ketanserins unbeeinflusst. Diese Hemmung ist reversibel. Eine Parallelität zwischen der hypotensiven Wirkung des Ketanserins und der baroreceptorischen Reflexhemmung ist erkennbar, ein gemeinsamer Wirkungsort ist folglich anzunehmen.

ZUSAMMENFASSUNG

Ketanserin ist ein selektiver Serotonin-S₂-Rezeptorenblocker mit einer schwachen α -adrenolytischen Wirkungskomponente. Diese Substanz senkt besonders bei Hypertension den Blutdruck durch einen überwiegend zentralnervösen Mechanismus. Es ist deshalb zu vermuten, daß die zentralnervöse Kreislaufregulation beeinflußt wird. Dies wurde mit Hilfe der Baro- und Chemorezeptorenreflexe an Katzen in Chloralosenarkose untersucht.

Die arteriellen Barorezeptoren wurden durch einen Blutdruckanstieg, ausgelöst durch eine Noradrenalin-Stoßinjektion (4,3 μ g / kg) oder durch Injektion von arteriellem Blut unter Druck (200-250 mm Hg) in die Aa.carot.comm., belastet. Reflektorisch nahmen dabei Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung ab. Bei der Entlastung durch Abklemmen der Aa.carot.comm. für 10 sec nahmen diese Parameter zu. Die Chemorezeptoren wurden durch Injektion von 1 - 2 ml venösen Blutes in die Aa.carot.comm. oder durch Inhalation von Luft mit erhöhtem pCO₂ gereizt. Die Reaktion hierauf bestand in einer Hypertension, Bradykardie und Hyperpnoe. Durch schnellen Entzug bzw. Reinjektion 10 ml venösen Blutes aus einem Venenkatheter in der V. cava caud. wurde eine orthostatische Be- bzw. Entlastung nachgeahmt, und damit wurde die Reaktion der Barorezeptoren im Niederdrucksystem getestet. Bei orthostatischer Belastung (= Blutentzug) erfolgten ein reflektorischer Blutdruckanstieg und eine Hyperpnoe, bei orthostatischer Entlastung (= Blutreinjektion) ein Blutdruckabfall und eine Hypopnoe.

Ketanserin (0,25 - 1,75 mg / kg i.v.) beeinflusste die von den Chemorezeptoren ausgehenden Reflexe nicht, die durch die Barorezeptoren vermittelten nur teilweise. Es hemmte dosisabhängig die reflektorische Blutdruck- und Pulsreaktionen, ließ aber die reflektorische Änderung der Atmung unbeeinflusst.

Die von uns beobachtete Hemmung der Baroreflexe wird wahrscheinlich nicht durch periphere Mechanismen verursacht, da die Atemreflexe durch Ketanserin nicht verändert wurden. Daraus wurde geschlossen, daß Ketanserin die Reaktivität des Kreislaufs durch Wirkung im ZNS hemmt, wobei aber nur das depressorische Areal des Vasomotorenzentrums betroffen ist. Das pressorische Areal und das Atemzentrum bleiben unbeeinflusst.

SUMMARY

The Influence of Ketanserin on Central Cardiovascular Regulation

Ketanserin is a selective serotonin S₂-receptor blocking agent with an additional and weaker α -adrenolytic activity. It produces hypotension when given i.v., especially in hypertensive subjects. Previous investigations have shown that this bloodpressure lowering effect is mainly due to a central mechanism suggesting that ketanserin influences baro- and chemoreceptor reflexes. The experiments were performed in cats anaesthetized with chloralose.

The arterial baroreceptor reflex was evoked by noradrenaline (4.3 μ g / kg i.v. injection) or by an injection of arterial blood with high pressure (200 mm Hg) into the Aa. carot. comm. The response was a decrease of bloodpressure, heart-rate and respiratory minute volume. During bilateral carotid occlusion (10 sec) the 3 parameters increased. The chemoreceptors were stimulated either by an injection of 1 - 2 ml venous blood into the Aa.carot. comm. or by inhalation of air with high pCO₂. The reflex response were hypertension, bradycardia and hyperpnoe. A rapid artificial venous haemorrhage (10 ml) via the Vena cava catheter produced a fall in central venous pressure. By this way an orthostatic strain was imitated. The reflex response were a rise in bloodpressure and a hyperpnoe. After 2 minutes the removed venous blood was reinjected with high speed into the Vena cava (= orthostatic relief) and a reflex induced hypotension and hypopnoe occurred.

Ketanserin (0.25 - 1 mg / kg i.v.) had no influence on the chemoreceptor reflex. There was a differentiated effect on the baroreceptor reflex: no influence on respiratory response could be seen but a dose dependent inhibition of reflex induced change in bloodpressure and heart-rate. This occurred during pressor response as well as during depressor response.

This observed reflex inhibition of baroreceptor reflex is assumed not to be caused by peripheral mechanism because respiratory response remained unchanged. That means that ketanserin interacts with central cardiovascular regulation. In account of the ineffectiveness of ketanserin to influence chemoreceptor reflex we can say that ketanserin only interferes with the depressor area of the vasomotor center. It does not affect the pressor area and the respiratory center of the CNS.

LITERATURVERZEICHNIS

1. VAN NUETEN, J.M., JANSSEN, P.A.J., VAN BEEK, J., XHONNEUX, R.,
VERBEUREN, T.J. und VANHOUTTE, P.M.
Vascular effects of ketanserin (R 41 468),
a novel antagonist of 5-HT₂ serotonergic
receptors.
J.Pharmacol.exp.Ther. 218: 217 (1981)
2. DE CLERCK, F., DAVID, J.-L. und JANSSEN, P.A.J.
Inhibition of 5-HT-induced and -amplified human
platelet aggregation by ketanserin (R 41 468),
a selective 5-HT₂ receptor antagonist.
Agent and Actions, 12 Nr.3: 388 (1982)
3. VAN NUETEN, J.M., VANHOUTTE, P.M. und JANSSEN, P.A.J.
Comparison of the pharmacological properties
of serotonergic responses in the vasculature
with those in bronchial and gastrointestinal
smooth muscle.
Blood vessels 18: 230 (1981)
4. VAN NUETEN, J.M., VANHOUTTE, P.M. und JANSSEN, P.A.J.
R 41 468, the first pure and selective serotonin
S₂-receptor antagonist.
Janssen, Preclinical Research Report on
R 41 468 Nr.3, März 1979
5. PEROUTKA, S.J. und SNYDER, S.H.
Multiple serotonin receptors: Differential bin-
ding of (3H) 5-Hydroxytryptamin, (3H)-
Lysergic acid diethylamide and (3H) Spiro-
peridol.
Mol.Pharmacol. 16: 687 (1979)

6. LEYSEN, J.E., VERWIMP, M. und LADURON, P.
Receptor binding properties of 3H-R 41 468,
a selective ligand for 5-HT₂ receptors.
8. International Congress of Pharmacology, Tokio,
Japan 19.7.1981
7. VAN NUETEN, J.M., XHONNEUX, R und VANHOUTTE, P.M.
Vascular effect of the serotonergic antagonist
R 41 468 in normotensive and spontaneously hyper-
tensive rats.
Lecture given at the 8. Scientific Meeting of
the International Society of Hypertension,
Mailand, 31.5 - 3.6.1981
8. LEYSEN, J.E., AWOUTERS, F., LADURON, P.M., KENNIS, L.,
VANDENBERK, J. und JANSSEN, P.A.J.
Receptor binding profil of R 41 468, a novel
antagonist at 5-HT₂ receptors.
Life Science 28: 1015 (1981)
9. HOERIG, Ch., LOOTS, W., VAN LOON, J. und JAGENAU, A.
A clinical pharmacological approach to R 41 468,
a novel peripherally acting serotonin antagonist
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468
Nr.3, April 1979
10. JAGENAU, A., HOERIG, Ch., LOOTS, W. und SYMOENS, J.
Plethysmographic registration of volume changes
in a hand vein. Effects of serotonin and of a
specific antagonist.
Angiology 31: 828 (1980)
11. JANSSEN PHARMACEUTICA
Ketanserin: The first pure and selective
5-HT₂-receptor blocking agent.
Janssen, Investigational New Drug Brochure
6. Edition, März 1982

12. VAN HERENDAEL, B., DE CREE, J., VERBRUGGEN, F. und VERHAEGEN, H.
The therapeutic effects of R 41 468 in women with an acute outbreak of external haemorrhoids after delivery.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.23, Juni 1980
13. DEPUYDT, L. und GOETHALS, C.
R 41 468 in the treatment of acute external haemorrhoidal episodes. A double blind placebo-controlled multicenter study.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.4, September 1979
14. PORTERS, J., ROEKAERTS, F. und REYNTJENS, A.
R 41 468, a specific serotonin antagonist, relieves symptoms of acute superficial thrombophlebitis.
Current Therapeutic Research 40: 499 (1981)
15. DE ROOSE, J. und SYMOENS, J.
Ketanserin (R 41 468) in superficial thrombophlebitis. A double-blind placebo-controlled cross-over study.
Janssen, Report, Januar 1982
16. KALENDA, Z. und HOELZENSPIES, A.-J.
Restoration of pulmonary perfusion by a serotonin antagonist.
Angiology 32: 463 (1981)
17. KALENDA, Z. R 41 468 in cerebral anoxia.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.12, April 1980
18. KALENDA, Z. R 41 468 in a postoperative peripheral ischemia.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.18, April 1980

19. DI PERRI, T. und LACHI-PASINI, F.
Experience with R 41 468 in patients with
Raynaud's disease.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468
Nr.26, Juni 1980
20. KALENDA, Z., BONNEUX, R., DE HOVRE, M., SIERENS, M., VAES,
L. und VALENTEYN, D.
Intravenous treatment of postoperative peri-
pheral vasoconstiction with R 41 468. An open
multicenter study.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468
Nr.31, Dezember 1980
21. AWOUTERS, F., NIEMEGEREERS, C. und JANSSEN, P.A.J.
R 41 468: A very potent, safe and selective
inhibitor of gastric lesions in the rat.
Janssen, Progress Report, Oktober 1978
22. AWOUTERS, F. R 41 468: A unique antagonist of circulatory
congestion in the gastrointstinal tract.
Janssen, Internal Meeting, Beerse
am 25.1.1979
23. VAN REEMPTS, J., BORGERS, J., AWOUTERS, F. und XHONNEUX, R.
Light and electron microscopic observations on
compound 48/80-induced gastric ulceration in the
rat and on the protective effect of R 41 468.
Janssen, Preclinical Research Report on R 41 468
Nr.5, März 1979
24. VAN REEMPTS, J., BORGERS, M., XHONNEUX, R., VAN EYNDHOVEN, J.
und DE REESE, R.
Evaluation of R 41 468 on serotonin-induced
gastric lesions in rats.
Janssen, Preclinical Research Report on R 41 468
Nr.9, Juli 1979

25. DE CREE, J., DE COCK, W. und VERHAEGEN, H.
The effect of a single oral dose of 40 mg R 41468 on basal and pentagastrin stimulated gastric secretion in 3 patients with peptic ulcer.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.2, März 1979
26. VAN REEMPTS, J., BORGERS, M. und AWOUTER, F.
The inhibition of ischemic lesions of the rat gastric mucosa by a novel serotonin-antagonist. A light and electron microscopic study.
Angiology 32 Nr.8: 529 (1981)
27. DE CREE, J., DE COCK, W. und VERHAEGEN, H.
The effect of R 41 468 on the clinical symptomatology of patients with peptic ulcer.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.1, März 1979
28. DE CREE, J. An open pilot study of R 41 468 in the treatment of gastritis and oesophagitis.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.5, September 1979
29. FRANCOIS, Ph. A double-blind placebo-controlled cross-over study with R 41 468 in patients with chronic dumping syndrome.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.9, September 1979
30. BOURGEOIS, E. R 41 468 in the treatment of ulcerative colitis.
Interim Report
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.19, Mai 1980
31. LODS, J.C. Étude ouverte du R 41 468 dans le traitement des ~~épigastralgie~~ épigastralgie.
Janssen, Rapport de Recherche clinique sur R 41 468 Nr.27, Oktober 1980

32. HEYKANTS, J., WOESTENBORGH, R., SCHLIJGRONG, H. und SYMOENS, J.
Preliminary study of the pharmacokinetics of seroquinoline in healthy subjects following intravenous, intramuscular and oral administration.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.33, Januar 1981
33. JONES, D.R., BUTT, T.J. und WALLIS, A.T.
The cardiovascular effects of the selective 5-HT receptor blocker R 41 468 ketanserin.
Janssen, Preliminary Report, November 1981
34. JAGENAU, A., LOOTS, W. und HERMANS, C.
Influence of R 41 468 on cardiac and peripheral variables and its inhibitory effect on the action of i.v. infused serotonin in healthy volunteers and animals.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.50, Januar 1981
35. BRUYNEEL, K. Treatment of essential hypertension with a single intravenous injection of 10 mg R 41 468, a new specific serotonin antagonist.
Janssen, Clinical Research Report on R 41 468 Nr.21, Mai 1980
36. VAN DE WATER, A., WOUTERS, L., XHONNEUX, R. und RENEMAN, R.
The cardiac and hemodynamic effects of R 41 468 during infusion of serotonin in closed-chest anaesthetized dogs.
Janssen, Preclinical Research Report on R 41 468 Nr.27, Juli 1981
37. DE CREE, J., LEEMPOELS, J. und GEUKENS, H.
Are serotonergic mechanisms involved in high blood pressure?
in: 5-Hydroxytryptamine in peripheral reactions edited by DE CLERCK, F.
Ravens press, New York 1981

38. KARASAWA, A., SHUTO, K. und MARUMO, H.
Alpha-adrenoceptor blocking activity of R 41 468
in vivo.
Janssen, Report 23477, April 1981
39. VAN GERVEN, W., D'AUBIOL, J. und WOUTERS, L.
R 41 468 in the unanaesthetized dog: cardio-
vascular effects and interactions with serotonin
Janssen, Preclinical Research Report on R 41 468
Nr.2, März 1979
40. RAMPP, T. Die Wirkung von Ketanserlin an peripheren Gefäßen.
Diss. med. München in Vorbereitung
41. DI PERRI, T., LAGHI PASINI, F. und AUTERI, A.
Serotonergic mechanism in vascular disorders.
A clinical and pharmacological approach.
Janssen, Report 22038, November 1980
42. HUMPHREY, P.P.A., FENIUK, W. und WATTS, A.D.
Ketanserlin - a novel antihypertensive drug?
J.Pharm.Pharmacol. 34: 541 (1982)
43. THIELE, U. Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch
Ketanserlin.
Diss. med. vet. München 1983
44. GAUER, O.H., KRAMER, K. und JUNG, R.
Physiologie des Menschen
Herz und Kreislauf (Band 3) 372 - 400
Urban u. Schwarzenberg München-Berlin-Wien 1972
45. SHEPERD, T.J. und VANHOUTTE, P.M.
The human cardiovascular system
Raven Press, New York 1980
46. KIRCHHEIM, R. Systemic arterial baroreceptor reflexes
Physiol.Reviews 56: 100 (1976)

47. HEYMANS, C. und NEIL, E.
Reflexogenic areas of the cardiovascular system
J. A. Churchill LTD., London 1958
48. EAD, H.W., GREEN, J.H. und NEIL, E.
A comparison of the effects of pulsatile and
non-pulsatile blood flow through the carotid
sinus on the reflexogenic activity in the sinus
baroreceptors in the cat.
J.Physiol. 118: 509 (1952)
49. GAUER, O.H., KRAMER, K. und JUNG, R.
Physiologie des Menschen
Atmung (Band 6)
Urban u. Schwarzenberg München-Berlin-Wien 1972
50. KORNER, P.I. Integrative neural cardiovascular control.
Physiol.Reviews 51: 312 (1971)
51. GANONG, W.F. Lehrbuch der medizinischen Physiologie
Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1974
52. HOLMES, R.L., NEWMAN, P.P. und WOLSTENCROFT, J.H.
The distribution of carotid and vertebral blood
in the brain of the cat.
J.Physiol. 140: 236 (1958)
53. FELDBERG, W. und SHERWOOD, S.L.
A permanent cannula for intraventricular
injections in cats.
J.Physiol. 120: 3 - 4P (1953)
54. BHATTACHARYA, K. und FELDBERG, W.
Perfusion of the ventricular system of the brain
in the anaesthetized cat.
J.Physiol. 135: 4 - 5P (1957)
55. FELIX, W. Strömungsmessung mit Thermistoren.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.u.Pharm.
244: 254 (1962)

56. DRIPPS, R.D. und DUMKE, P.R.
The effect of narcotics on the balance between
central and chemoreceptor control of respiration.
J.Pharmacol.exp.Ther.77: 290 (1943)
57. GUPTA, P.D., HENRY, J.P. und MEEHAN, J.
Effects of the duration of chloralose or barbi-
turate anaesthesia on the maintenance of blood
pressure following hemorrhage.
The Physiologist 8: 193 (1965)
58. KOPPERMANN, E., BRENDDEL, W. und THAUER, R.
Die Reaktivität des Kreislaufs in Narkose.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 260: 239 (1955)
59. ARMSTRONG, G.G., PORTER, H. und LANGSTON, J.B.
Alteration of carotid occlusion response by
anesthesia.
Am.J.Physiol. 201: 897 (1961)
60. NEIL, E., REDWOOD, C.R. und SCHWEITZER, A.
Pressor responses to electrical stimulation of
the carotid sinus nerve in cats.
J.Physiol. 109: 259 (1949)
61. DOUGLAS, W.W., INNES, I.R. und KOSTERLITZ, H.W.
The vasomotor responses due to electrical sti-
mulation of the sinus and vagus nerves of the
cat and their modification by large doses of
sodium pentobarbital.
J.Physiol. 111: 215 (1950)
62. CRITCHLEY, J.A.J.H. und UNGAR, A.
A chemical method of lowering the pO_2 of
blood in experimental studies of arterial chemo-
receptor reflex.
J.Physiol. 244: P12 (1975)

63. DE BURGH DALY, M. und UNGAR, A.
Comparison of the reflex responses elicited by stimulation of the separately perfused carotid and aortic body chemoreceptors in the dog.
J.Physiol. 182: 379 (1966)
64. MACLEOD, R.D.M. und SCOTT, M.J.
The heart rate response to carotid body chemoreceptor stimulation in the cat.
J.Physiol. 175: 193 (1964)
65. DALY, M. und SCOTT, M.J.
The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on heart rate in the dog.
J.Physiol. 144: 148 (1958)
66. LANDGREN, S. und NEIL, E.
The effect of chemical stimulation of the carotid bodies on the heart rate of the cat.
Acta physiol.scand. 25: 286 (1952)
67. JOELS, N. und NEIL, E.
in: The regulation of the human respiration
edited by CUNNINGHAM, D.J.C. and LLOYD, B.B.
Oxford: Blackwell 1963
68. KORNER, P.I. The role of the arterial chemoreceptors and baroreceptors in the circulatory response to hypoxia of the rabbit.
J.Physiol. 180: 279 (1965)
69. FARIS, I.B., IANNOS, J., JAMIESON, G. und LUDBROOK, J.
Comparison of methods for eliciting the baroreceptor heart rate reflex in conscious rabbits.
Clin.Exp.Pharmacol.Physiol. 7: 281 (1980)
70. HOLZINGER, S. Kreislaufwirkungen des Carbochromens an der Katze in Ruhe und unter Belastung.
Diss. med., München 1972

71. KEIM, K.L. und SIGG, E.B.
Vagally mediated cardiac reflexes and their
modulation by diazepam and pentobarbital.
Neuropharmacology 12: 319 (1973)
72. FORTH, W., HENSCHLER, D. und RUMMEL, W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und
Toxikologie
Wissenschaftsverlag B.I. Mannheim/Wien/Zürich
1977
73. AVIADO, D.M. und SCHMIDT, C.F.
Cardiovascular and respiratory reflexes from the
left side of the heart.
Am.J.Physiol. 196: 726 (1959)
74. DOUTHEIL, U. und KRAMER, K.
Über die Differenzierung kreislaufregulierender
Reflexe aus dem linken Herzen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 269: 114 (1959)
75. BRIND, S.H., BIANCHINE, J.R. und LEVY, M.
Effect of bilateral occlusion of common carotid
arteries on cardiac output and oxygen content of
arterial and venous blood in the anesthetized
dog.
Am.J.Physiol. 185: 483 (1956)
76. IRIUCHIJIMA, J., SOULSBY, M.E. und WILSON, M.F.
Participation of cardiac sympathetics in carotid
occlusion pressor reflex.
Am.J.Physiol. 215: 1111 (1968)
77. ABRAHAM, G.J.S., SHARE, N.N. und WANG, S.C.
Carotid sinus reflex in cat: effect of prior
external carotid artery clamping.
Am.J.Physiol. 208: 459 (1965)
78. POLOSA, C. und ROSSI, G.
Cardiac output and peripheral blood flow during
occlusion of carotid arteries.
Am.J.Physiol. 200: 1185 (1961)

79. SCHMIDT, C. Carotid sinus reflexes to the respiratory center.
Am.J.Physiol. 102: 94 (1932)
80. LOPES, O.U. und ROCHA, M.
The effect of carotid body chemoreceptor inactivation on the pattern of the carotid occlusion reflex.
J.Physiol. 240: P 50 (1974)
81. HENRY, J. und MEEHAN, J.
The circulation: an integrativ physiologic study
Year book Medical Publishers Inc. Chicago 1971
82. SJÖSTRAND, T. Volume and distributation of blood and their significance in regulating the circulation.
Physiol.Reviews 33: 202 (1953)
83. GUYTON, A., JONES, C. und COLEMAN, T.
Cardiac output in special conditions.
in: Circulatory physiology
W.B.Saunders, Philadelphia 1973
84. JOHNSON, S.R. The effect of some anaesthetic agents on the circulation in man.
Acta chir.scand. 101 S: 501 (1951)
85. GUPTA, P.D., HENRY, J.P., SINCLAIR, R. und BAUMGARTEN, R.
Responses of atrial and aortic baroreceptors to nonhypotensive hemorrhage and to transfusion.
Am.J.Physiol. 211: 1429 (1966)
86. BARER, G.R. und KOTTEGODA, S.R.
Changes in heart rate and blood pressure of the cat in response to increased pressure in the right side of the heart.
J.Physiol. 143: 1 (1958)

87. AVIADO, D.M., jr, LI, T.H., KALOW, W., SCHMIDT, C.F., TURN-
BULL, G.L., PESKIN, G.W., HESS, M. und
WEISS, A.J.
Respiratory and circulatory reflexes from the
perfused heart and pulmonary circulation of the
dog.
Am.J.Physiol. 165: 261 (1951)
88. CHAI, C.Y. und WANG, S.C.
Localisation of central cardiovascular control
mechanism in lower brain stem of the cat.
Am.J.Physiol. 202: 25 (1962)
89. WANG, S.C. und CHAI, C.Y.
Central control of baroreceptor reflex mecha-
nism.
in: Baroreceptors and hypertension
edited by KEZDI, P.
Pergamon Press, Oxford 1965
90. HUMPHREY, D.R. Neuronal activity in the medulla oblon-
gata of the cat evoked by stimulation of the
carotid sinus nerve.
in: Baroreceptors and hypertension
edited by KEZDI, P.
Pergamon Press, Oxford 1965
91. UVNÄS, B. Central cardiovascular control
in: Handbook of physiology, section 1:
Neurophysiology Vol. II
edited by FIELD, J.
American Physiological Society,
Washington, D.C. 1960
92. RAMIREZ, A.J., CHEMERINSKI, E. und ENERO, M.A.
Central serotonergic participation on blood
pressure regulation.
General Pharmac. 13: 427 (1982)
93. GÖTHERT, M. Modulation of serotonin release in the brain via
presynaptic receptors.
Trends Pharmacol.Sci. 3: 437 (1982)

94. HAIGLER, H.J. und AGHAJANIAN G.K.
Serotonin receptors in the brain.
Fed.Proc. 36: 2159 (1977)
95. SCHLICKER, E., GÖTHERT, M. und CLAUSING, R.
Acute or chronic changes of noradrenergic transmission do not affect the α -adrenoreceptor mediated inhibition of 3H-Serotonin release in the cerebral cortex.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 320: 38 (1982)
96. BARABAN, J.M. und AGHAJANIAN, G.K.
Suppression of firing activity of 5-HT neurons in the dorsal raphe by α -adrenoceptors antagonists
Neuropharmacology 19: 355 (1980)
97. CONSTANTINE, J.W., GUNNELL, D., LEBEL, W. und WEEKS, R.A.
Blockade of central α_2 -adrenoceptors enhances the carotid occlusion response in dogs.
Eur.J.Pharmacol. 79: 79 (1982)
98. GURTU, S., SINHA, J.N. und BHARGAVA, K.
Involvement of α_2 -adrenoceptors of nucleus tractus solitarius in baroreflex mediated bradycardia.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 321: 38 (1982)
99. HUCHET, A., DOURSOUT, M.F., CHELLY, J. und SCHMITT, H.
Possible role of central α_1 -adrenoceptors in the control of the autonomic nervous system in normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Eur.J.Pharmacol. 85: 239 (1982)

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med W. Felix herzlich bedanken für die Überlassung dieses Themas, für die stets gewährte Hilfe, Unterstützung und Beratung und für die Anteilnahme am Gelingen der Arbeit.

Frau Steigerwald und Frau Schubert danke ich herzlich für die erfahrene Mitarbeit, für die vielen technischen Hinweise und für die jederzeit gewährte Hilfe.

LEBENS LAUF

Geboren: am 12.Mai 1954 in München

Eltern: Krankenpfleger Heinrich Schneider
Luise Schneider geb. Jörg

Schul Ausbildung: 1960 - 1965 Volksschule München
1965 - 1974 Willi-Graf-Gymnasium
22.Juni 1974 Abitur

Studium: 1975 - 1981 an der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
14.Februar 1981 Staatsexamen

Approbation: 18.Mai 1981

Seit 1982 wissenschaftliche Hilfskraft am
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der medizinischen Fakultät der Universität
München

